

Derivatives of benzothiophenes, benzofurans and indoles, method for their preparation and pharmaceutical compositions containing them

Patent number: EP1092716

Publication date: 2001-04-18

Inventor: DE NANTEUIL GUILLAUME (FR); LILA CHRISTINE (FR); VERBEUREN TONY (FR); RUPIN ALAIN (FR)

Applicant: ADIR (FR)

Classification:

- **international:** C07D409/06; C07D333/64; C07D409/14; C07D401/06; A61K31/47; A61K31/44; A61K31/381; A61P7/02

- **european:** C07D333/58; C07D333/60; C07D401/06; C07D409/06; C07D409/14; C07D521/00B2E

Application number: EP20000402831 20001013

Priority number(s): FR19990012899 19991015

Also published as:

- US6302837 (B1) ←
- JP2001122876 (A)
- FR2799756 (A1)
- EP1092716 (A3)
- CA2323707 (A1)

[more >>](#)

Cited documents:

- WO9325546
- WO9412179
- WO9203132
- WO9408962

[Report a data error here](#)

Abstract of EP1092716

Benzothiophene, benzofuran and indole derivatives (I), their isomers and salts with acids and bases, their preparation, and pharmaceutical compositions containing them. Benzothiophene, benzofuran and indole derivatives of formula (I) are new: X = O, S, or NR₃; R₃ = H, 1-6C alkyl or acyl, aryl, aryl 1-6C alkyl, or heteroaryl 1-6C alkyl; Y' = O, S, NR₃ or when X is N-heteroaryl alkyl, it may be a single bond; when T' is linked by a single bond it = N or C; when it is linked by a double bond, T' = C; A = a single bond, 1-6C alkylene optionally substituted as defined below, arylene, cycloalkylene, heterocycloalkylene, heteroarylene, -SO₂-R₄- linked to T' through the S atom; R₄ = 1-6C alkylene, arylene, aralkylene, cycloalkylene, heterocycloalkylene, or heteroarylene; W = OH, 1-6C alkoxy, aryloxy, aryl 1-6C alkoxy, cycloalkoxy, heterocycloalkoxy, heteroaryloxy, amino, hydroxyamino, or amino mono- or di substituted by alkyl, aryl, aralkyl, or cycloalkyl; U₁ = O, S, or 1-6C alkylene in which 1 or more C atoms may be replaced by O, N, or S heteroatoms, and optionally substituted as defined below; V₁ = arylene, heteroarylene, or heterocycloalkylene; U₂ = a single bond, O, S, N, SO₂, 1-6C alkylene in which 1 or more C atoms may be replaced by O, N, or S heteroatoms, and the N may be substituted by H or 1-6C alkyl; V₂ = aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl; Ra, Rb, and Rc = H, halogen, OH, CN, NO₂, 1-6C alkyl, alkoxy, or acyl, carboxy, alkoxy carbonyl, 1-6C trihaloalkyl, amino optionally substituted by 1 or 2 alkyl, aryl, or aralkyl groups, aryloxy, arylalkoxy, heteroaryloxy, heteroarylalkoxy, or a group of formula -U₁-V₁-U₂-V₂, or two of these groups together form methylenedioxy or ethylenedioxy optionally substituted; R₁ = aryl optionally substituted as defined below, 1,3-dihydro-2H-indol-2-one, 3,4-dihydro-2(1H)-quinolone, 1-hydroxy-2(1H) pyridinone, or an optionally substituted heterocyclic group; R₂ = H, 1-6C alkyl, aryl, aryl 1-6C alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl alkyl, heteroaryl, or heteroaryl alkyl.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
18.04.2001 Bulletin 2001/16

(51) Int Cl.7: C07D 409/06, C07D 333/64,
C07D 409/14, C07D 401/06,
A61K 31/47, A61K 31/44,
A61K 31/381, A61P 7/02

(21) Numéro de dépôt: 00402831.2

(22) Date de dépôt: 13.10.2000

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE

Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorité: 15.10.1999 FR 9912899

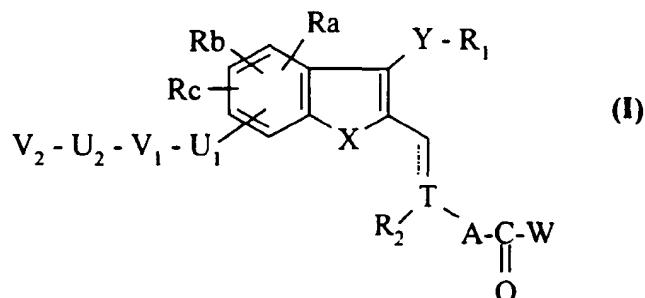
(71) Demandeur: ADIR ET COMPAGNIE
92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeurs:

- de Nanteuil, Guillaume
92150 Suresnes (FR)
- Lila, Christine
91190 Gif Sur Yvette (FR)
- Verbeuren, Tony
78540 Vernouillet (FR)
- Rupin, Alain
37510 Savonnières (FR)

(54) Dérivés benzothiophéniques, benzofuraniques et indoliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent

(57) Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- | | |
|-------|--|
| X | représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR_3 dans lequel R_3 est tel que défini dans la description, |
| Y | représente un atome d'oxygène, de soufre, un groupement NR_3 , ou peut représenter une liaison simple dans certains cas, |
| T | représente un atome d'azote, un atome de carbone ou un groupement CH , |
| A | représente une liaison simple, un groupement alkylène, arylène, cycloalkylène, hétérocycloalkylène, hétéroarylène, ou un groupement $-SO_2-R_4-$ dans lequel R_4 est tel que défini dans la description, |
| W | représente un groupement hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, cycloalkyloxy, hétérocycloalkyloxy, hétéroaryloxy, ou un groupement hydroxyamino, |
| U_1 | représente un hétéroatome ou une chaîne alkylène, dont un ou plusieurs des atomes de carbone peuvent éventuellement être remplacé par un ou plusieurs hétéroatomes, |
| V_1 | représente un groupement arylène, hétéroarylène ou hétérocycloalkylène, |
| U_2 | représente une liaison simple, un hétéroatome, ou une chaîne alkylène, dont un ou plusieurs atomes de carbone peuvent éventuellement être remplacé par un ou plusieurs hétéroatomes, |
| V_2 | représente un groupement aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, |

R_a, R_b, R_c, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement tel que défini dans la description,

R₁ représente un groupement aryle substitué par un à cinq substituants, un groupement 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one, 3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone, 1-hydroxy-2(1*H*)-pyridinone, ou un groupement hétéroaryle,

R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle, hétéroaryle, ou hétéroarylalkyleé,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Description

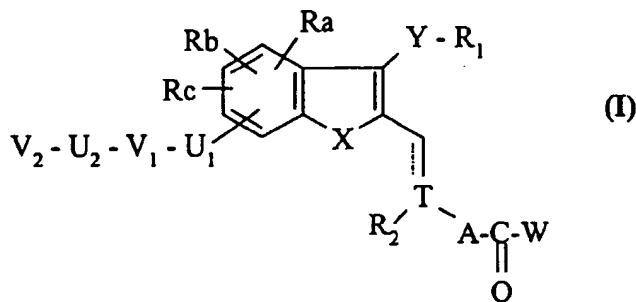
[0001] La présente invention concerne de nouveaux dérivés benzothiophéniques, benzofuraniques et indoliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Ces nouveaux composés sont utiles pour leur activité thérapeutique dans le domaine de la fibrinolyse et de la thrombose, grâce à leur propriété inhibitrice de l'activité du PAI-1.

[0002] Le PAI-1 est un inhibiteur puissant des activateurs du plasminogène (activateur tissulaire du plasminogène et urokinase). Il provoque, in-vitro et in-vivo, l'inhibition de la lyse des caillots fibrineux formés par l'action de la thrombine sur le fibrinogène. De nombreuses études épidémiologiques ont montré que chez l'homme, des taux élevés de PAI-1 sont associés à la survenue plus fréquente de maladies thromboemboliques. De plus, dans des modèles expérimentaux de thrombose et de thrombolyse, l'inhibition de l'activité du PAI-1 par des anticorps monoclonaux anti-PAI-1 diminue l'incidence des thromboses ou des réocclusions. L'intérêt thérapeutique de molécules possédant la propriété d'inhiber l'activité du PAI-1 au sein du caillot fibrineux formé ou en formation est donc de permettre sa lyse précoce avant sa complexation avec le facteur XIIIa et ainsi de diminuer l'incidence des accidents thromboemboliques chez les patients possédant des taux élevés de PAI-1. De tels composés présentent un intérêt thérapeutique dans toutes les pathologies dont l'origine est la thrombose (tel que l'infarctus du myocarde, l'angor, la claudication intermittente, les accidents vasculaires cérébraux, la thrombose veineuse profonde, ou l'embolie pulmonaire) ainsi que pour les pathologies dans lesquelles les risques thrombotiques sont augmentés (telles que l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'obésité, les anomalies génétiques de la coagulation (facteur V leiden, déficit en protéines C et S) ou les anomalies acquises de la coagulation).

[0003] Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, se sont révélés être des inhibiteurs du PAI-1 plus puissants que ceux décrits dans la littérature, ce qui les rend donc potentiellement utiles pour le traitement de la thrombose, des pathologies dont l'origine est la thrombose, et des pathologies entraînant une augmentation des risques thrombotiques.

[0004] Un certain nombre d'antithrombotiques ont été décrits dans la littérature. C'est le cas, plus particulièrement, des composés décrits dans les brevets WO 97/45424, WO 94/08962, EP 540051 ou GB 2225012.

[0005] Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I):



- dans laquelle :
- X représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR₃ dans lequel R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
 - Y représente un atome d'oxygène, de soufre, un groupement NR₃, le groupement R₃ ayant la même définition que précédemment, ou peut représenter une liaison simple quand X représente un groupement NR'₃ dans lequel R'₃ représente un groupement hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
 - T représente un atome d'azote quand la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—), un atome de carbone ou un groupement CH selon que la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—) ou double (———)
 - A représente une liaison simple ou un groupement choisi parmi alkylène (C₁-C₆) (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, ou hétéroaryle), arylène, cycloalkylène, hétérocycloalkylène, hétéroarylène, et un groupement -SO₂-R₄- (la partie SO₂ étant reliée à T) dans lequel R₄

représente un groupement choisi parmi alkylène (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, arylène, arylalkylène (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkylène, hétérocycloalkylène, et hétéroarylène,

	W	représente un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, hétérocycloalkyloxy, hétéroaryloxy, amino (lui-même pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle), et hydroxyamino,
5	U₁	représente un atome d'oxygène, de soufre ou une chaîne alkylène (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, dont un ou plusieurs des atomes de carbone peuvent éventuellement être remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre, ladite chaîne alkylène étant éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements hydroxy, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
10	V₁	représente un groupement arylène, hétéroarylène ou hétérocycloalkylène,
15	U₂	représente une liaison simple, un atome d'oxygène, d'azote, de soufre ou une chaîne alkylène (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié dont un ou plusieurs atomes de carbone peuvent éventuellement être remplacés par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'oxygène, de soufre, d'azote (l'atome d'azote étant substitué par un groupement choisi parmi hydrogène et alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié), et un groupement SO_2 ,
20	V₂	représente un groupement aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle,
25	Ra, Rb, Rc	identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un groupement choisi parmi :
30		<ul style="list-style-type: none"> - atome d'hydrogène, d'halogène, - groupement hydroxy, cyano, nitro, - alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxy carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
35		<ul style="list-style-type: none"> - amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), - aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryloxy, hétéroarylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
40		<ul style="list-style-type: none"> - et un groupement de formule $-U_1-V_1-U_2-V_2$ dans laquelle U_1, U_2, V_1 et V_2 sont tels que définis précédemment, - ou pris par deux forment ensemble un groupement méthylènedioxy, ou éthylènedioxy (chacun de ces groupements étant éventuellement substitués par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyl (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),
45	R₁	représente :
50		<ul style="list-style-type: none"> - un groupement aryle substitué par un à cinq substituants, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, carboxy, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement hydroxy), trihalogénoalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un desdits groupements alkyles étant éventuellement substitué par un groupement choisi parmi amino, alkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), aminoalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (la partie amino étant éventuellement substituée par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), alkoxy carbonylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyl(C_1-C_6)carbonylamino linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylamino, arylalkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryl-
55		

sulfanyle, arylalkyl(C₁-C₆)sulfanyle linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryloxy, hétéroarylkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroarylarnino, hétéroarylalkyl(C₁-C₆)amino linéaire ou ramifié, hétéroarylsulfanyle, hétéroarylalkyl(C₁-C₆)sulfanyle linéaire ou ramifié,

- 5 - un groupement 1,3-dihydro-2H-indol-2-one, 3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone, 1-hydroxy-2(1H)-pyridinone,
- ou un groupement hétéroaryle éventuellement substitué,

10 R₂ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, et hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

étant entendu que par :

- 15 - groupement aryle, on comprend un groupement phényle, biphenyle, naphtyle, tétrahydronaphthyle, ou dihydro-naphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué de façon identique ou différente, par un ou plusieurs groupements choisis parmi atome d'halogène, groupement hydroxy, cyano, nitro, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, amino, mono ou dialkylamine (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),
- groupement cycloalkyle, on comprend un groupement mono ou bicyclique, comportant de 3 à 8 atomes de carbone,
- 25 - hétérocycloalkyle, on comprend un groupement mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, à caractère non aromatique, de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote et soufre, étant entendu que l'hétérocycloalkyle peut être éventuellement substitué, de façon identique ou différente, par un ou plusieurs groupements choisis parmi atome d'halogène, groupement hydroxy, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, nitro, et o xo,
- 30 - hétéroaryle, on comprend un hétérocycloalkyle tel que défini précédemment, mono ou bicyclique, dont au moins un des cycles possède un caractère aromatique, le ou lesdits hétéroatomes pouvant se situer, dans le cas d'un système bicyclique, sur le cycle à caractère aromatique ou sur le cycle partiellement insaturé, étant entendu que l'hétéroaryle peut éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, tels que définis dans la définition des substituants de l'hétérocycloalkyle,

35 leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

40 [0006] Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

[0007] Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

45 [0008] Parmi les hétérocycloalkyles, on peut citer à titre non limitatif les hétérocycloalkyles tels que pipéridine, pipérazine ou morpholine.

[0009] Parmi les hétéroaryles, on peut citer à titre non limitatif les hétéroaryles tels que pyridine, pyrimidine, quinoline, isoquinoline, 1,3-dihydro-2H-pyrrolopyridine-2-one, 3H-imidazopyridine, 1H-pyrrolopyridine, 1,2,3,4-tétrahydronaphtpyridine ou 2,3-dihydro-1H-pyrrolopyridine.

50 [0010] Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels X représente un atome de soufre ou un groupement NR₃ avec R₃ tel que défini dans la formule (I).

[0011] Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels Y représente un atome d'oxygène.

[0012] Les substituants R₁ préférés selon l'invention sont les groupements choisis parmi phényle éventuellement substitué par un groupement tel que défini dans la formule (I), quinolyle éventuellement substitué, et pyridinyle éventuellement substitué.

55 [0013] Les substituants R₂ préférés selon l'invention sont les groupements choisis parmi aryle et hétéroaryle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué. Selon une variante avantageuse, le substituant R₂ préféré est le groupement pyridinyle.

[0014] Les substituants -U₁-V₁-U₂-V₂ préférés selon l'invention sont les substituants dans lesquels U₁ représente une chaîne alkylène (C₁-C₄) linéaire dont l'un des atomes de carbone est remplacé par un atome d'oxygène, V₁ représente un groupement arylène, U₂ représente une liaison simple et V₂ représente un groupement aryle éventuellement substitué par un des groupements tels que définis dans la formule (I).

5 [0015] D'une façon particulièrement avantageuse, le substituant -U₁-V₁-U₂-V₂ préféré est le groupement [1,1'-bi-phényl]-4-ylméthoxy.

[0016] Selon une variante préférentielle de l'invention, les composés préférés sont ceux pour lesquels un des groupements Ra, Rb, ou Rc représente un groupement de formule -U₁-V₁-U₂-V₂ telle que définie dans la formule (I).

10 [0017] Selon une variante avantageuse de l'invention, les composés préférés sont ceux pour lesquels X représente un atome de soufre et Y représente un atome d'oxygène.

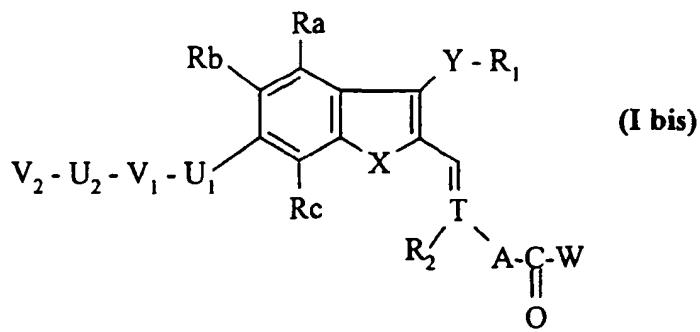
[0018] Selon une autre variante particulièrement avantageuse de l'invention, les composés préférés sont ceux pour lesquels :

- X représente un atome de soufre,
- 15 - Y représente un atome d'oxygène,
- R₁ représente un groupement phényle éventuellement substitué ou un groupement pyridinyle éventuellement substitué,
- A représente une liaison simple quand T représente un atome de carbone ou un groupement CH.

20 [0019] Selon une troisième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels :

- X représente un atome de soufre,
- Y représente un atome d'oxygène,
- R₁ représente un groupement phényle éventuellement substitué par un groupement tel que défini dans la formule (I),
- A représente un groupement alkylène (éventuellement substitué par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié) ou un groupement arylène quand T représente un atome d'azote.

30 [0020] Selon une quatrième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (Ibis) :



dans laquelle :

- | | |
|-------------------|---|
| X | représente un atome de soufre, |
| Y | représente un atome d'oxygène, |
| 50 R ₁ | représente un groupement phényle éventuellement substitué ou un groupement pyridinyle éventuellement substitué, |
| A | représente une liaison simple, |
| T | représente un atome de carbone, |
| Ra et Rc | représentent chacun un atome d'hydrogène, |
| 55 U ₁ | représente une chaîne alkylénoxy (C ₁ -C ₄) linéaire, |
| V ₁ | représente un groupement arylène, |
| U ₂ | représente une liaison simple, |
| V ₂ | représente un groupement aryle, |

R_b représente un groupement U₁-V₁-U₂-V₂ tel que défini précédemment,
R₂ représente un groupement hétéroaryle,
W représente un groupement tel que défini dans la formule (I).

5 [0021] D'une façon très avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (Ibis) dans laquelle R_b et -U₁-V₁-U₂-V₂ représentent chacun un groupement [1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy.

[0022] D'une autre façon très avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (Ibis) dans laquelle R₂ représente un groupement pyridinyle.

10 [0023] D'une troisième façon très avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (Ibis) dans laquelle R₁ représente :

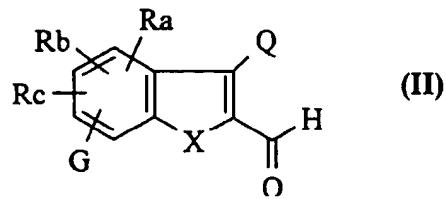
- un groupement phényle éventuellement substitué par un à trois groupements choisis parmi atome d'halogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino, et aminoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, la partie amino pouvant être substituée (dans chacun de ces deux groupements) par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyles (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ou un groupement hétéroaryle choisi parmi pyridinyle et quinolinyle éventuellement substituée par un atome d'halogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

20 [0024] Les composés préférés selon l'invention sont :

- l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- le (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate d'éthyle,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(3-pyridinyloxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide 3-(E)-{5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-[6-(méthyl)pyridinyl-3-oxy]benzo[b]thiophène-2-yl}-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide 3-(E)-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(6-quinolinyloxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-2-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-3-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chloro-3-fluorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chloro-3,5-diméthylphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chloro-3-méthylphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-[4-(4-pyridinyloxy)phénoxy]benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-[4-(1*H*-imidazol-1-yl)phénoxy]benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-phénoxybenzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(3-fluorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(3,4-difluorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-[6-chloro-3-pyridinyl]oxy]benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque.

55 [0025] Les isomères, ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

[0026] L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II):



10 dans laquelle Ra, Rb, Rc et X ont la même signification que dans la formule (I), G représente un groupement hydroxy protégé par un groupement protecteur classiquement utilisé en synthèse organique et Q représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy et de façon préférée, Q représente un atome d'halogène quand X représente un atome de soufre ou un groupement NR₃ avec R₃ tel que défini dans la formule (I) et Q représente un groupement hydroxy quand X représente un atome d'oxygène,
composé de formule (II) que l'on fait réagir, en condition basique,

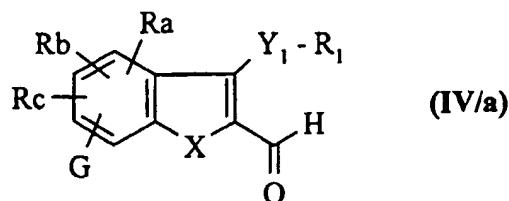
15

- soit quand Q représente un atome d'halogène :

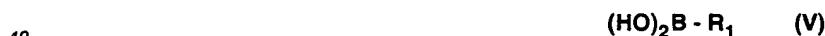
◆ avec un composé de formule (III),



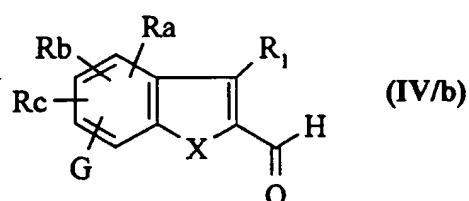
25 dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule (I) et Y₁ représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR₃ avec R₃ ayant la même signification que dans la formule (I), pour conduire aux composés de formule (IV/a) :



35 dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₁, X et Y₁ sont tels que définis précédemment,
◆ ou avec un composé de formule (V):



45 dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule (I), pour conduire aux composés de formule (IV/b) :

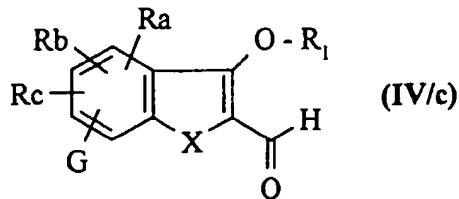


55 dans laquelle Ra, Rb, Rc, G et R₁ sont tels que définis précédemment et X₁ représente un groupement NR₃ dans lequel R₃ représente un groupement hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- soit quand Q représente un groupement hydroxy, avec un composé de formule (VI),

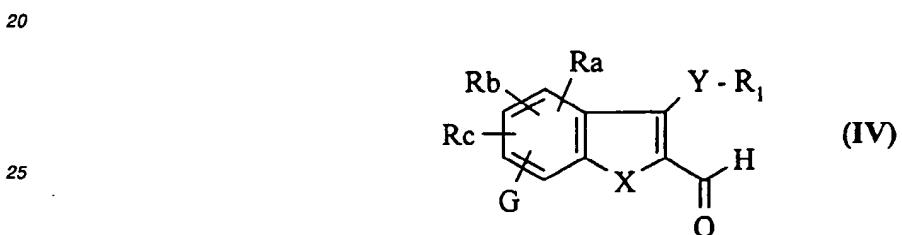
Hal - R₁ (VI)

5 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R₁ est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (IV/c) :



15 dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, X et R₁ sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formule (IV/a), (IV/b) et (IV/c) forment les composés de formule (IV) :

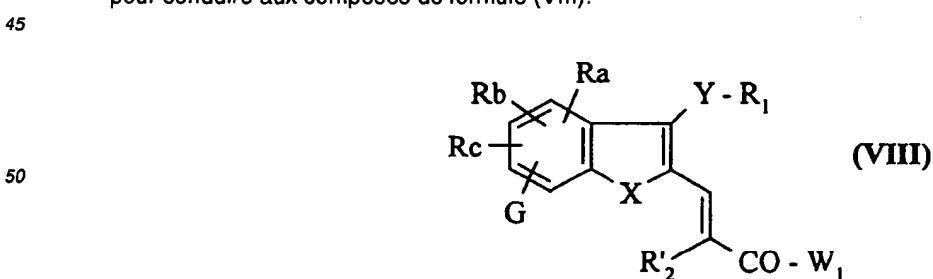


30 dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I),
composés de formule (IV) :

◆ que l'on condense, en présence d'anhydride acétique, avec un composé de formule (VII),

35 R'₂ COW₁ (VII)

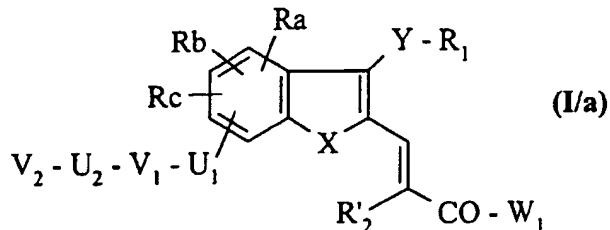
40 dans laquelle R'₂ a la même signification que R₂ dans la formule (I), excepté que R'₂ ne peut pas représenter un atome d'hydrogène, et W₁ représente un groupement choisi parmi alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, hétérocycloalkoxy, hétéroaryloxy, et un groupement amino (lui-même étant éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et cycloalkyle),
pour conduire aux composés de formule (VIII):



55 dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₁, R'₂, X, Y et W₁ ont la même définition que précédemment,
composés de formule (VIII) dont on déprotège la fonction hydroxy selon des conditions classique de la synthèse organique, puis que l'on fait réagir en milieu basique avec un composé de formule (IX) :

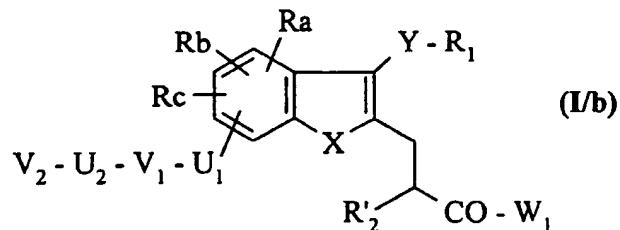
V₂ - U₂ - V₁ - U₁ - Hal (IX)

5 dans laquelle U₁, V₁, U₂ et V₂ sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène,
pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I):



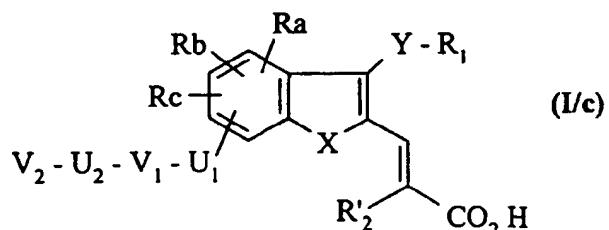
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, X, Y et W₁ ont la même définition que précédemment,
composés de formule (I/a) que l'on soumet, si on le désire :

20 * soit à des conditions d'hydrogénéation catalytique, en présence de Palladium, pour conduire aux composés
de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I):



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment,

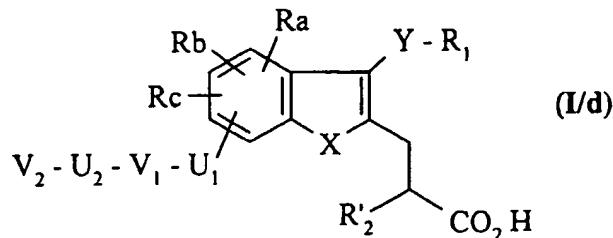
35 * soit à des conditions d'hydrolyse, en milieu basique, pour conduire aux composés de formule (I/c), cas
particulier des composés de formule (I):



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, X et Y ont la même définition que précédemment,
composés de formule (I/c), dont on réduit, si on le souhaite, la double liaison par hydrogénéation catalytique,
pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I):

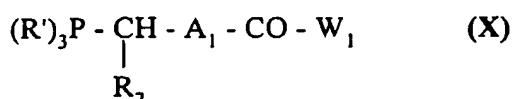
50

55



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, X et Y sont tels que définis précédemment,

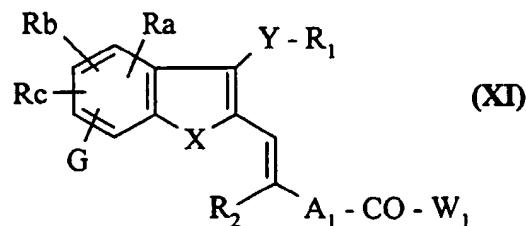
♦ ou que l'on soumet, à l'action d'un ylure de phosphore de formule (X),



dans laquelle R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement phényle, R₂ a la même définition que dans la formule (I), W₁ a la même définition que précédemment et A₁ représente une liaison simple, un groupement alkylène (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, ou hétéroaryle), un groupement arylène, cycloalkylène, hétérocycloalkylène, ou hétéroarylène,

25

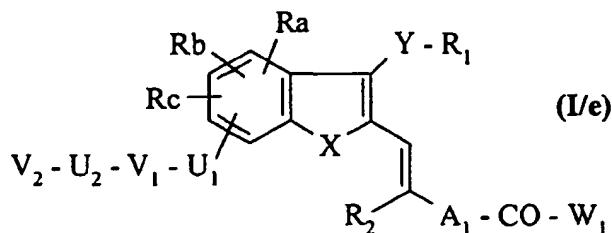
pour conduire aux composés de formule (XI) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ ont la même définition que précédemment, composés de formule (XI) dont on déprotège la fonction hydroxy selon des conditions classiques de la synthèse organique, puis que l'on fait réagir en milieu basique avec un composé de formule (IX) :



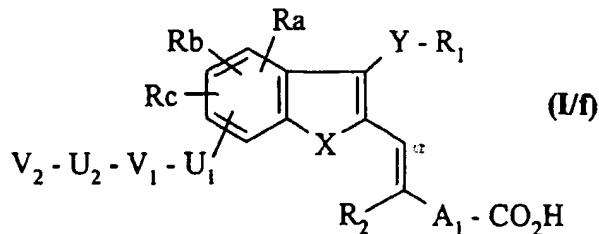
dans laquelle U₁, V₁, U₂ et V₂ sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire aux composés de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I):



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, A₁, X, Y et W₁ ont la même définition que précédemment, composés de formule (I/e) que l'on soumet, si on le désire :

* soit à des conditions d'hydrolyse, en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I):

5



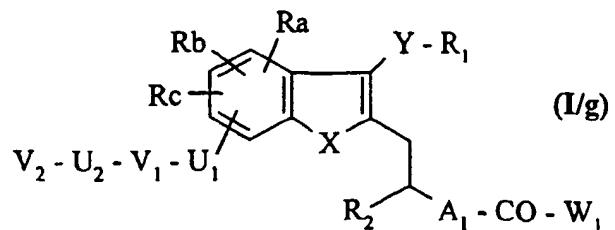
10

dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment,

15

* soit à des conditions d'hydrogénéation catalytique, pour conduire aux composés de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I):

20

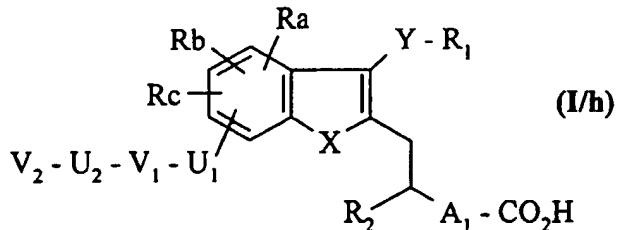


25

30

dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/g) que l'on peut traiter dans des conditions d'hydrolyse basique, pour conduire aux composés de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I):

35



40

dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment,

45

♦ ou dont on déprotège la fonction hydroxy selon des conditions classiques de la synthèse organique, puis que l'on fait réagir en milieu basique avec un composé de formule (IX) :

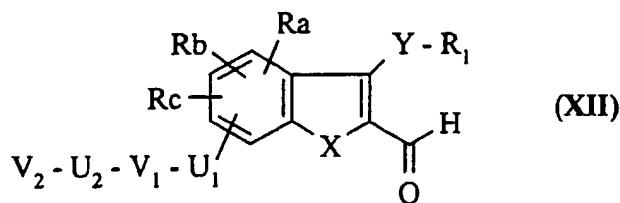
50



55

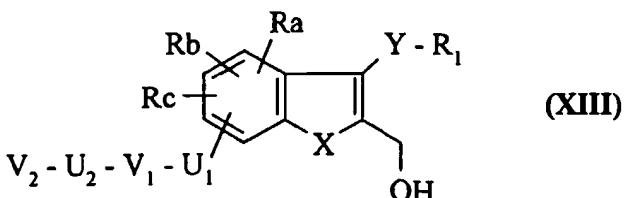
dans laquelle U₁, V₁, U₂ et V₂ sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire aux composés de formule (XII) :

5



10 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, X et Y ont la même définition que précédemment, composés de formule (XII), dont on réduit la fonction aldéhyde en alcool primaire, pour conduire aux composés de formule (XIII) :

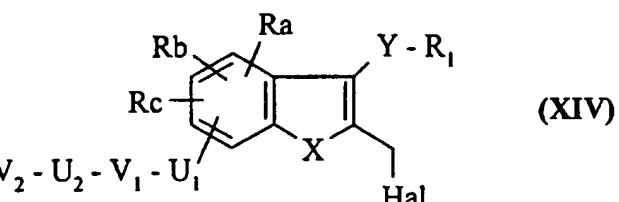
15



20

25 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I), composés de formule (XIII) dont on substitue l'hydroxy terminal par un halogène, selon des conditions classiques, pour conduire aux composés de formule (XIV) :

30



35

35 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, X et Y sont tels que définis précédemment, et Hal représente un atome de chlore ou de brome, composés de formule (XIV) :

40

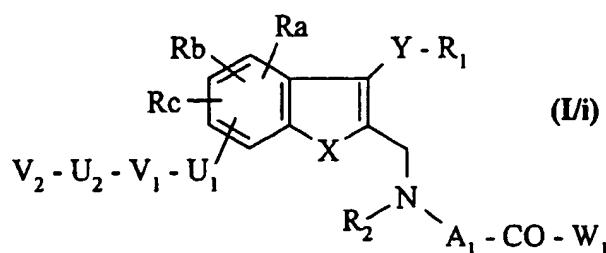
* dont on substitue l'atome d'halogène, en condition basique, par un dérivé aminé de formule (XV) :



45

dans laquelle R₂ a la même définition que dans la formule (I) et, A₁, W₁ ont la même signification que précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :

50

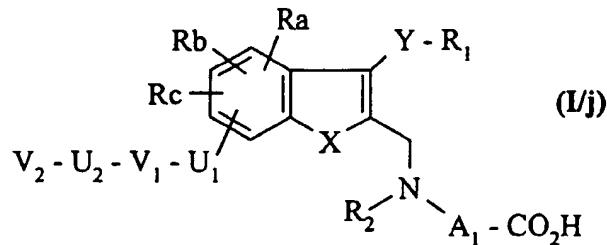


55

EP 1 092 716 A2

dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/i), dont on hydrolyse en condition basique le groupement carbonyle terminal, pour conduire aux composés de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I):

5



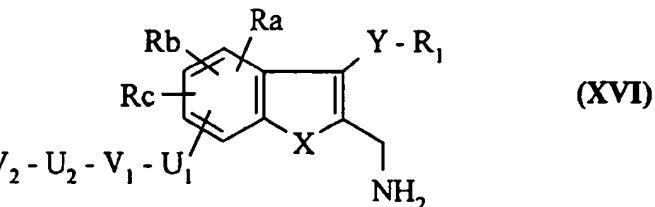
10

dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment,

20

* ou que l'on traite par de l'azidure de sodium dans un premier temps, et dont on réduit l'azide obtenue en amine primaire dans des conditions d'hydrogénéation catalytique, pour conduire aux composés de formule (XVI) :

25



30

dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I), composés de formule (XVI) que l'on condense, en condition basique, sur un dérivé chlorosulphonyle de formule (XVII) :

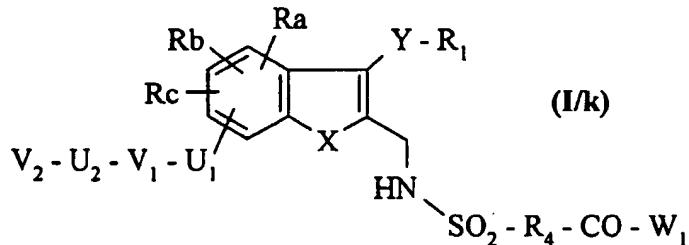
35



dans laquelle R₄ a la même définition que dans la formule (I), et W₁ est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I).

40

45

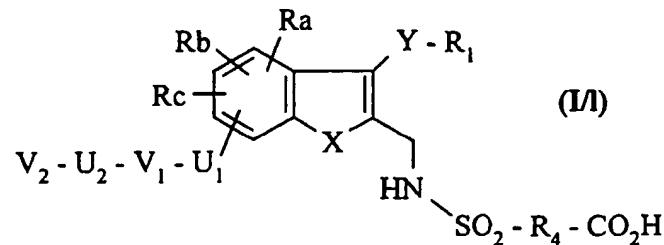


50

dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₄, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/k) :

- que l'on soumet, si on le souhaite, à des conditions d'hydrolyse en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/l), cas particulier des composés de formule (I):

55

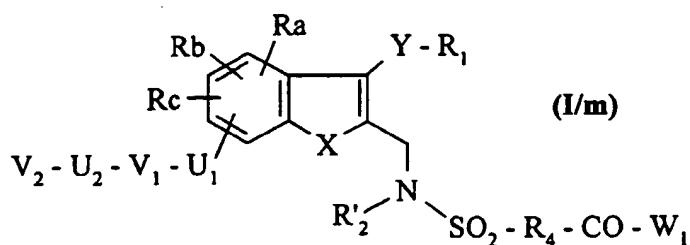


dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₄, X et Y sont tels que définis précédemment,
ou que l'on condense, en milieu basique, avec un composé de formule (XVIII) :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène tel que l'iode, et R'₂ a la même définition que précédemment,
pour conduire aux composés de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I):

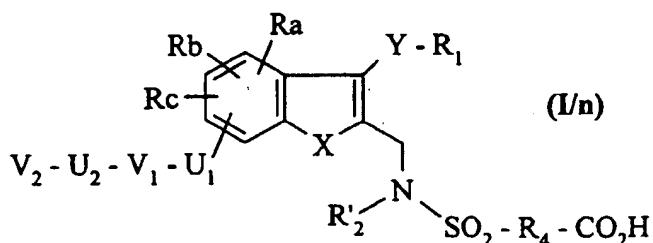
20



30

dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, R₄, X, Y et W₁, sont tels que définis précédemment,
composés de formule (I/m) que l'on traite par des conditions d'hydrolyse en milieu basique, pour conduire
aux composés de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I):

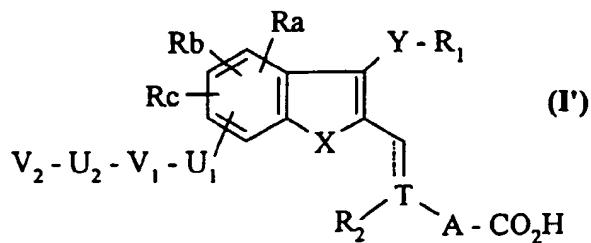
35



45

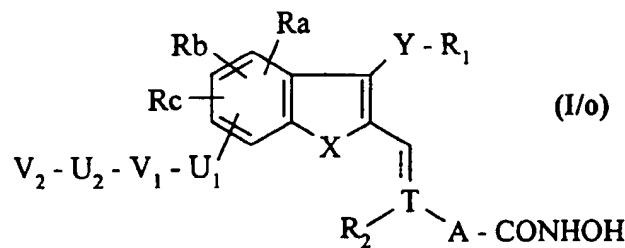
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, R₄, X et Y sont tels que définis précédemment,
l'ensemble des composés de formule (I/c), (I/d), (I/f), (I/h), (I/j), (I/l) et (I/n) formant les composés de formule (I')

50



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis dans la formule (I), composés de formule (I') que l'on met en réaction avec une hydroxylamine-O-substituée, pour conduire, après déprotection de la fonction hydroxylamine, aux composés de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I):

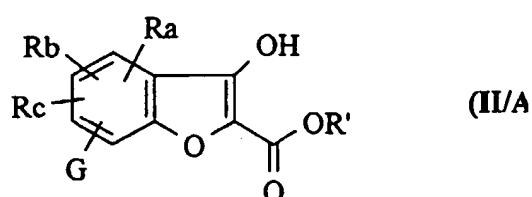
5



10

- 15 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis précédemment, les composés (I/a) à (I/o) formant l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 [0027] Les composés de formule (II) sont obtenus selon des méthodes classiques de synthèse organique. Notamment les composés de formule (II) dans laquelle X représente un atome d'oxygène et Q un groupement hydroxy, sont obtenus à partir de composés de formule (II/A):

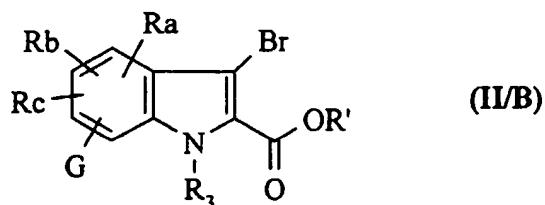
25



30

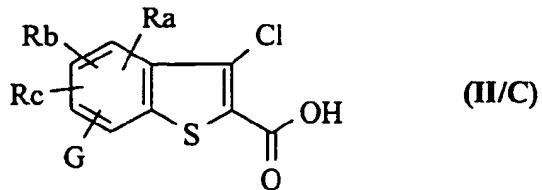
- 35 dont le schéma de synthèse est décrit dans *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 958-965, et dans laquelle Ra, Rb, Rc, G ont les mêmes définitions que précédemment et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et dont on protège la fonction hydroxy, en condition basique, par un groupement trialkylsilyle, puis dont on réduit la fonction ester en fonction alcool primaire par action de LiAlH₄ par exemple, cette dernière étant ensuite oxydée en fonction aldéhyde, puis dont on déprotège la fonction alcool sous l'action de nBu₄NF, permettant d'obtenir les composés particuliers de formule (II) dans laquelle X représente un atome d'oxygène et Q représente un groupement hydroxy.
- 40 [0028] Les composés particuliers de formule (II) dans laquelle X représente un groupement NR₃ sont obtenus à partir de composés de formule (II/B):

45



50

- 55 dont le schéma de synthèse est décrit dans *Heterocycles*, 1992, **34** (12), 2349-62 et *Synthesis*, 1984, 862-865, et dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₃ ont les mêmes définitions que précédemment et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et dont la fonction ester est réduite en fonction alcool primaire, celle-ci étant ensuite oxydée sous l'action du dioxyde de Manganèse en fonction aldéhyde, pour conduire aux composés de formule (II) dans laquelle X représente un groupement NR₃ et Q un atome d'halogène.
- [0029] Les composés particuliers de formule (II) dans laquelle X représente un atome de soufre sont obtenus à partir de composés de formule (II/C):



10 dont le schéma de synthèse est décrit dans *J. Heterocyclic Chem.*, 1971, 8, 711-714, et dans laquelle Ra, Rb, Rc, et G ont les mêmes définitions que précédemment, et dont la fonction acide carboxylique est d'abord réduite en alcool primaire puis oxydée en aldéhyde pour conduire aux composés de formule (II) dans laquelle X représente un atome de soufre et Q un atome d'halogène.

[0030] Les composés de formule (III), (V), (VI), (VII), (IX), (X), (XV), (XVII) et (XVIII) sont soit des composés commerciaux, soit obtenus selon les méthodes classiques de synthèse organique.

15 [0031] La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), ses isomères optiques ou un de ses sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptable.

20 [0032] Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermatiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, etc...

25 [0033] La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection et la prise de traitements éventuels associés et s'échelonne de 0,1 mg à 1 g en une ou plusieurs prises par jour.

[0034] Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

[0035] Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

30 [0036] Les différents stades de synthèse conduisent à des intermédiaires de synthèse, utiles pour la préparation des composés de l'invention.

[0037] Les structures des composés décrits dans les exemples et les stades de synthèse ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectromètre de masse, ...).

35 **EXEMPLE 1 : (E)-3-[5,6-bis-[(1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy]3-(4-chlorophénoxy) benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propenoate d'éthyle**

Stade A : Chlorure de 3-chloro-5,6-(méthylènedioxy)-benzo [b]thiophène-2-carbonyl

40 [0038] A une suspension de 0,26 mol d'acide 3,4-(méthylènedioxy)cinnamique dans 365 ml de chlorobenzène, sont additionnés successivement à température ambiante 0,026 mol de pyridine, et goutte à goutte 1,33 mol de SOCl₂. Le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 2 jours. Après retour à température ambiante, un précipité se forme. Après filtration, rinçage à l'hexane et séchage, on obtient 51,2 g du produit attendu.

45 **Stade B : Acide 3-chloro-5,6-(méthylènedioxy)-benzo [b]thiophène-2-carboxylique**

[0039] A une solution de 70 mmol du composé du stade A dans 250 ml de dioxane, est ajouté 40 ml d'eau. Après 20 heures de reflux, puis retour à température ambiante, un précipité se forme. Après filtration, rinçage à l'eau jusqu'à neutralité, le précipité est séché sur P₂O₅ sous pression réduite permettant d'isoler le produit attendu.

50 **Stade C : (3-Chloro-5,6-(méthylènedioxy)-benzo[b]thiophène-2-yl)méthanol**

[0040] A une solution de 0,15 mol de LiAlH₄ dans 450 ml de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte, est additionné, à 5°C, 0,14 mol du composé obtenu dans le stade B. Après 2 heures de réaction à température ambiante, la réaction est hydrolysée par addition de 85 ml d'isopropanol et 31 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite. La phase organique est alors concentrée sous pression réduite, reprise par du dichlorométhane, lavée à l'eau puis par une solution saturée en NaCl. Après séchage de la phase organique sur sulfate de calcium, la solution est concentrée sous pression réduite permettant d'obtenir le produit attendu.

Stade D : 3-Chloro-5,6-(méthylènedioxy)-benzo[b]thiophène-2-carbaldéhyde

[0041] A une suspension de 0,12 mol du composé obtenu dans le stade C dans 925 ml de dioxane anhydre, est additionné à température ambiante sous atmosphère inerte 3,5 équivalents de MnO_2 . Après 3,5 heures de réaction au reflux, le milieu réactionnel est filtré à chaud sur cérite, rincé au dioxane, puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par 100 ml d'acétate d'éthyle et la solution obtenue est portée au reflux puis ramenée à température ambiante. Un précipité se forme, celui-ci est filtré, rincé à l'acétate d'éthyle, puis à l'eau et au pentane, et enfin séché sous vide permettant d'isoler le produit attendu.

Stade E : 3-(4-Chlorophénoxy)-5,6-(méthylènedioxy)benzo[b]thiophène-2-carbaldéhyde

[0042] A une solution de 0,10 mol de 4-chlorophénol dans 250 ml de diméthylformamide, sont additionnés à température ambiante et sous atmosphère inerte 1 équivalent d'hydrure de sodium, puis 0,094 mol du produit obtenu dans le stade D. Après 12 heures de réaction à 80°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est alors dilué dans l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis par une solution aqueuse de NaOH puis de NaCl, séché sur sulfate de calcium, filtré et concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 98/2) permet d'isoler le produit attendu.

Stade F : (E)-3-[3-(4-Chlorophénoxy)-5,6-(méthylènedioxy)benzo [b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propenoate d'éthyle

[0043] Une solution contenant 85 mmol du produit obtenu dans le stade E, 127 mmol de 4-pyridylacétate d'éthyle et 75 ml d'anhydride acétique est portée à 100°C pendant 18 heures. Après retour à température ambiante, la réaction est hydrolysée par une solution saturée en $NaHCO_3$, extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite lavées à l'eau, puis par une solution de NaCl, séchées sur sulfate de calcium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éthanol : 98/2) permet d'isoler le produit attendu.

Stade G : (E)-3-[3-(4-chlorophénoxy)-5,6-(dihydroxy)-benzo [b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate d'éthyle

[0044] A une solution de 0,025 mol du produit obtenu dans le stade F dans 170 ml de dichlorométhane anhydre est additionné goutte à goutte à 5°C, sous argon, 0,1 mol de BBr_3 en solution 1M dans du dichlorométhane. Après 2 heures d'agitation, 125 ml d'alcool sont additionnés goutte à goutte au milieu réactionnel puis celui-ci est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'acétate d'éthyle et agité pendant 30 minutes. Le précipité formé est filtré, rincé à l'acétate d'éthyle puis séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Stade H : (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy]-3-(4-chlorophénoxy) benzo [b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate d'éthyle

[0045] A une solution de 2,1 mmol du produit obtenu dans le stade G, 4,6 mmol de 4-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle dans 30 ml de diméthylformamide anhydre sont ajoutés 7,5 mmol de K_2CO_3 . Après 12 heures à 80°C, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et 30 ml d'eau sont ajoutés entraînant la formation d'un précipité. Celui-ci est filtré, rincé à l'eau puis séché sous vide. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : 95/5) permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion: 212°C

Microanalyse élémentaire:					
	%C	%H	%S	%CI	%N
calculé	75,03	4,79	4,01	4,43	1,75
trouvé	75,34	4,97	3,62	4,69	1,81

EXEMPLE 2 : Acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy]-3-(4-chlorophénoxy) benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4- pyridinyl)-2-propénoïque

[0046] Une solution contenant 1,5 mmol du produit de l'exemple 1, 3 ml d'une solution aqueuse 1N de soude et 30 ml d'éthanol est portée au reflux pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, la réaction est concentrée

sous pression réduite, puis le résidu est dilué dans de l'eau, puis repris à l'éther éthylique. La phase organique est alors acidifiée par addition de 6 ml d'une solution d'HCl 1N. Un précipité se forme, celui-ci étant filtré, rincé à l'eau, puis séché sous pression réduite, permettant d'obtenir le composé attendu.

5	Microanalyse élémentaire :					
	%C	%H	%Cl	%N	%S	
calculé	74,65	4,44	4,59	1,81	4,15	
trouvé	74,69	4,46	4,50	1,90	4,04	

10
15 **EXEMPLE 3 : (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy]-3-(4-chlorophénoxy) benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propènoate de sodium**

[0047] A une suspension de 1 g du produit de l'exemple 2 dans 2,5 ml de soude 1N est ajoutée de l'eau jusqu'à dilution totale. Une lyophilisation permet d'isoler le produit attendu.

20 **EXEMPLE 4 : Acide (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy]-3-(4-chlorophénoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-phényl-2-propènoïque**

[0048] On procède comme dans l'exemple 1 des stades A à H en utilisant au stade F, comme réactif, l'acide phénylethanoïque.

25 **EXEMPLE 5 : (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy]-3-(4-chlorophénoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-propènoate d'éthyle**

[0049] A une suspension de 0,02 mol de bromure de (carboéthoxyméthyl)triphenylphosphonium dans 90 ml de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte, est additionnée goutte à goutte, à 0°C, 20 ml d'une solution de tertio-butylate de potassium 1M dans le tétrahydrofurane. Après addition complète et retour à température ambiante, on ajoute 0,01 mol du composé obtenu dans le stade E de l'exemple 1 dilué dans 30 ml de tétrahydrofurane. Après 12 heures, le milieu réactionnel est hydrolysé par addition de 100 ml d'une solution HCl 1N, puis extrait à l'acétate d'éthyle ; les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Pentane/Acétate d'éthyle : 90/10) permet d'isoler le produit attendu.

35 **EXEMPLE 6 : 2-({[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy]-3-(4-chlorophénoxy) benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl} anilino)acétate d'éthyle**

Stade 1 : [5,6-(Méthylènedioxy)-3-(4-chlorophénoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]méthanol

40 [0050] A une solution de 24 mmol du composé obtenu dans le stade E de l'exemple 1 dans 100 ml de méthanol est additionné à température ambiante 26 mmol de NaBH₄. Après 2 heures de réaction, un équivalent de NaBH₄ est ajouté au milieu réactionnel. Après 12 heures de réaction, la solution est concentrée, puis diluée à l'acétate d'éthyle, lavée par une solution HCl 1N, puis par de l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, puis séchée sur sulfate de calcium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 95/5) permet d'isoler le produit attendu.

45 **Stade 2 : [2-Chlorométhyl-3-(4-chlorophénoxy)-5,6-(méthylènedioxy)]-benzo[b]thiophène**

50 [0051] A 4 mmol du composé du stade 1 dilué dans 10 ml de dichlorométhane est additionné, goutte à goutte et à 0°C, 0,63 ml de SOCl₂. Après retour à température ambiante, puis chauffage au reflux du dichlorométhane pendant 6 heures, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, permettant d'obtenir le produit attendu.

55 **Stade 3 : 2-({[3-(4-Chlorophénoxy)-5,6-(méthylènedioxy)benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl}anilino) acétate d'éthyle**

[0052] Une solution contenant 6,5 mmol du composé obtenu dans le stade 2, dans 16 ml de diméthylformamide, 1,5 équivalents de N-phénylglycine éthyl ester et 1,5 équivalents de K₂CO₃ est portée à 80°C pendant 18 heures. Après

évaporation du solvant, le résidu est dilué à l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, séchée sur sulfate de calcium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Toluène/Acétate d'éthyle : 98/2) permet d'isoler 2,56 g du produit attendu sous forme d'huile.

5 Stade 4 : 2-({[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo [b]thiophène-2-yl]méthyl}anilino)acétate d'éthyle

[0053] On procède comme dans l'exemple 1 des stades G à H en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 3 précédent.

10 EXEMPLE 7 : 2-({[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy)-3-(4-chlorophénoxy) benzo[b]thiophène-2-yl]méthyl}amino)benzoate d'éthyle

[0054] On procède comme dans l'exemple 6, en utilisant au stade 3, comme réactif, l'anthranilate d'éthyle.

15 EXEMPLE 8 : 2-({[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy)-3-(4-chlorophénoxy) benzo[b]thiophène-2-yl]méthyl}amino)sulfonyl]benzoate de méthyle

20 Stade 1 : [2-Azidométhyl-3-(4-chlorophénoxy)-5,6-(méthylènedioxy)]-benzo[b]thiophène

[0055] Une solution contenant 41 mmol du composé obtenu dans le stade 2 de l'exemple 6 et 78 mmol d'azidure de sodium dans 80 ml de diméthylformamide est agitée à température ambiante pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Le résidu est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis par une solution saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de calcium, filtrée et évaporée, permettant d'obtenir le produit attendu.

25 Stade 2 : [2-Aminométhyl-3-(4-chlorophénoxy)-5,6-(méthylènedioxy)]-benzo[b]thiophène

[0056] Une solution contenant 41 mmol du composé obtenu dans le stade 1 précédent et 1 g de Pd/C dans 6,5 ml de chloroforme et 300 ml de méthanol anhydre est placée sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante. Après 12 heures, la réaction est filtrée puis concentrée sous pression réduite permettant d'obtenir le produit attendu.

30 Stade 3 : 2-[{[1-3-(4-Chlorophénoxy)-5,6-(méthylènedioxy)-benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl}amino)sulfonyl]benzoate de méthyle

[0057] Une solution contenant 6,5 mmol du composé obtenu dans le stade 2 précédent, 6,5 mmol de 2-(chlorosulfonyl)-benzoate de méthyle, 15,7 mmol de N-méthyl-morpholine, dans 50 ml de dichlorométhane est agitée à température ambiante. Après 12 heures, la réaction est lavée à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 98/2) permet d'isoler le produit attendu.

35 Stade 4 : 2-({[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo [b]thiophène-2-yl]méthyl}amino)sulfonyl]benzoate de méthyle

[0058] On procède comme dans l'exemple 1 des stades G à H en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 3 précédent.

40 EXEMPLE 9 : Acide 2-({[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy)-3-(4-chlorophénoxy) benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl}amino)sulfonyl]benzoïque

[0059] On procède comme dans l'exemple 2, en utilisant comme substrat, le composé obtenu dans le stade 4 de l'exemple 8.

45 EXEMPLE 10 : Acide (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy)-3-(3-pyridinyloxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propenoïque

[0060] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E, la 3-hydroxypyridine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

Point de fusion : 237°C

5

Microanalyse élémentaire :				
	%C	%H	%N	%S
calculé	76,40	4,64	3,79	4,34
trouvé	76,69	4,63	3,83	4,28

10

EXEMPLE 11 : Acide (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)-1H-2-indolyl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

15

[0061] On procède comme dans l'exemple 1, du stade E au stade H, en utilisant comme substrat au stade E le 3-bromo-5,6-diméthoxy-1H-2-indolecarbaldéhyde, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

20

20

EXEMPLE 12 : Acide (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-[(4-méthoxy-phényl)sulfanyl] benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

25

[0062] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E, le 4-méthoxybenzénethiol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 13 : Acide 3-(E)-{3-[4-(2-(diméthylamino)éthoxy)-phénoxy]-5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl}-2-phényl-2-propénoïque

25

[0063] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E, le 2-(diméthylamino)éthoxy-phénol, et au stade F l'acide phényl éthanoïque puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 14 : Acide (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(3,4-dichlorophénoxy) benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

30

[0064] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E le 3,4-dichloro-phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

35

EXEMPLE 15 : Acide 3-(E)-{5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-[6-(méthyl)pyridinyl-3-oxy]benzo[b]thiophène-2-yl}-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0065] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E, la 2-méthyl-5-hydroxy-pyridine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

40

Microanalyse élémentaire :				
	%C	%H	%N	%S
calculé	76,58	4,82	3,72	4,26
trouvé	76,84	4,72	3,77	4,15

45

EXEMPLE 16 : Acide 3-(E)[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(6-quinolinyl oxy) benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

50

[0066] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E la 6-hydroxy-quinoléine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

55

Microanalyse élémentaire :				
	% C	% H	% N	% S
calculé	77,65	4,60	3,55	4,06
trouvé	78,00	4,75	3,59	3,71

EXEMPLE 17 : Acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-2-yl)méthoxy]-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

5 [0067] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade H le 2-(bromométhyl)-1,1'-biphényle, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

Microanalyse élémentaire :					
	%C	%H	%N	%S	%Cl
calculé	74,65	4,44	1,81	4,15	4,59
trouvé	74,97	4,55	1,88	4,06	4,57

EXEMPLE 18 : Acide (E)-3-[5,6-bis(4-phénoxyphénoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

15 [0068] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade H le 1-bromo-4-phénoxybenzène, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 19 : Acide (E)-3-[3-(4-chlorophénoxy)-5,6-bis-[4-(4-pyridinylméthyl)phénoxy]benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

20 [0069] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade H la 4-(4-chlorobenzyl)pyridine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 20 : Acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-3-yl)méthoxy]-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

25 [0070] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade H le 3-(bromométhyl)-1,1'-biphényle, puis on suit la procédure décrit dans l'exemple 2.

30 Point de fusion : 205-210°C

EXEMPLE 21 : Acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy]-3-(4-chloro-3-fluorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

35 [0071] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E le 4-chloro-3-fluoro-phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

Microanalyse élémentaire :					
	%C	%H	%N	%S	
calculé	72,95	4,21	1,77	4,06	
trouvé	72,85	4,27	1,79	3,65	

EXEMPLE 22 : Acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy]-3-(4-chloro-3,5-diméthylphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

45 [0072] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E le 4-chloro-3,5-diméthyl-phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

Microanalyse élémentaire :					
	%C	%H	%N	%S	%Cl
calculé	75,03	4,79	1,75	4,01	4,43
trouvé	74,45	4,91	1,80	3,51	4,19

EXEMPLE 23 : Acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy)-3-(4-chloro-3-méthyl-phénoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

5 [0073] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E le 4-chloro-3-méthyl-phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

Microanalyse élémentaire :					
	%C	%H	%N	%S	%Cl
calculé	74,85	4,61	1,78	4,08	4,51
trouvé	74,64	4,77	1,83	4,00	4,39

EXEMPLE 24 : Acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy)-3-[4-(4-pyridinyloxy) phénoxy]-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

15 [0074] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E le 4-pyridinyloxy-phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

Point de fusion : 265°C

Microanalyse élémentaire :					
	%C	%H	%N	%S	
calculé	76,61	4,61	3,37	3,86	
trouvé	76,66	4,72	3,40	3,46	

EXEMPLE 25 : Acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy)-3-[4-(1*H*-imidazol-1-yl) phénoxy]-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

30 [0075] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E le 4-(1*H*-imidazol-1-yl)-phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

Microanalyse élémentaire :					
	%C	%H	%N	%S	
calculé	76,20	4,64	5,23	3,99	
trouvé	75,97	4,68	5,17	3,92	

EXEMPLE 26 : Acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy)-3-phénoxy-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

40 [0076] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E le phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

Microanalyse élémentaire :					
	%C	%H	%N	%S	
calculé	78,13	4,78	1,90	4,35	
trouvé	78,30	4,88	1,94	4,16	

EXEMPLE 27 : Acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy)-3-(3-fluorophénoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

50 [0077] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E le 3-fluoro-phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

5

Microanalyse élémentaire :					
	%C	%H	%N	%S	
calculé	76,27	4,53	1,85	4,24	
trouvé	76,37	4,56	1,90	4,05	

10 **EXAMPLE 28 : Acide (*E*)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(3,4-difluoro-phénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque**

[0078] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E le 3,4-difluoro-phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

15

Microanalyse élémentaire :					
	%C	%H	%N	%S	
calculé	74,50	4,30	1,81	4,14	
trouvé	74,48	4,24	1,88	3,98	

20 **EXAMPLE 29 : Acide (*E*)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-[(6-chloro-3-pyridinyl)oxy]-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque**

[0079] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E la 2-chloro-5-hydroxy-pyridine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

25

Microanalyse élémentaire :					
	%C	%H	%N	%S	%Cl
calculé	70,98	4,06	3,52	4,03	4,46
trouvé	71,27	4,44	3,53	3,51	4,30

30 **EXAMPLE 30 : Acide (*E*)-3-[3-(4-chlorophénoxy)-5,6-bis([4'-méthoxy[1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy]-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque**

35 [0080] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade H le 4-(bromométhyl)-4'-méthoxy-1,1'-biphényl, puis on suit la procédure décrit dans l'exemple 2.

Point de fusion : 235°C

40

Microanalyse élémentaire :					
	%C	%H	%N	%S	%Cl
calculé	72,15	4,60	1,68	3,85	4,26
trouvé	71,97	4,55	1,82	4,03	4,33

45 **EXAMPLE 31 : Acide (*E*)-3-[5,6-bis(2-[1,1'-biphényl]-4-yléthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque**

50 [0081] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade H le 4-(2-bromoéthyl)-1,1'-biphényl, puis on suit la procédure décrit dans l'exemple 2.

EXAMPLE 32: Acide (*E*)-3-[5,6-bis([4-benzylbenzyl)oxy]-3-(4-chlorophénoxy)-benzo[*b*] thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

55 [0082] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade H le 1-benzyl-4-(bromométhyl)benzène, puis on suit la procédure décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 33: Acide (E)-3-[3-(4-chlorophénoxy)-5,6-bis[(4-phénoxybenzyl)oxy]benzo [b]thiophèn-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

5 [0083] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade H le 1-(bromométhyl)-4-phénoxybenzène, puis on suit la procédure décrite dans l'exemple 2.

EXEMPLE 34: Acide (E)-3-[3-(4-chlorophénoxy)-5,6-bis[[4-(phénylsulfanyl)benzyl]oxy]benzo[b]thiophèn-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

10 [0084] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade H le 1-(bromométhyl)-4-(phénylsulfanyl)benzène, puis on suit la procédure décrite dans l'exemple 2.

EXEMPLE 35: Acide (E)-3-[3-(4-chlorophénoxy)-5,6-bis[[4-(phénylsulfonyl)benzyl]oxy]benzo[b]thiophèn-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

15 [0085] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade H le 1-(bromométhyl)-4-(phénylsulfonyl)benzène, puis on suit la procédure décrite dans l'exemple 2.

EXEMPLE 36: Acide (E)-3-[3-(4-chlorophénoxy)-5,6-bis{[4-[(4-phénoxyphényl)sulfonyl]benzyl}oxy]benzo[b]thiophèn-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

20 [0086] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade H le 1-(bromométhyl)-4-[(4-phénoxyphényl)sulfonyl]benzène, puis on suit la procédure décrite dans l'exemple 2.

EXEMPLE 37: Acide (E)-3-[6-(benzyloxy)-5-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophèn-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque**Stade 1: Acide (E)-3-[6-(benzyloxy)-3-(4-chlorophénoxy)-5-hydroxybenzo[b]thiophèn-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque**

30 [0087] On procède comme dans l'exemple 1 des stades A à H, en utilisant comme réactif au stade H le chlorométhylphényle.

Stade 2 : Acide (E)-3-[6-(benzyloxy)-5-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophèn-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0088] On procède comme dans le stade H de l'exemple 1, puis on suit la procédure décrite dans l'exemple 2.

40

Microanalyse élémentaire :					
	%C	%H	%N	%S	%Cl
calculé	72,46	4,34	2,01	4,61	5,09
trouvé	73,39	4,38	2,14	4,34	5,08

EXEMPLE 38: Acide (E)-3-[6-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)-5-phénoxybenzo[b]thiophèn-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

45 [0089] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade H le 4-chlorométhyl-(1,1'-biphényl) puis le chlorométhyl-phényle.

EXEMPLE 39 : Acide 3-[6-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-5-([1,1'-biphényl]-4-yloxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo [b]thiophèn-2-yl]-2-phénylpropanoïque

50 [0090] On procède comme dans l'exemple 1 des stades A à F, en utilisant comme réactif au stade F l'acide phénylethanoïque à la place du 4-pyridylacétate d'éthyle, puis des stades G à H décrits dans l'exemple 1. Le produit ainsi obtenu est ensuite traité par un courant d'hydrogène en présence de Pd/C à 10 % dans le méthanol pendant 24 heures. Une filtration sur célite en fin de réaction, suivie d'une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le produit

attendu.

EXEMPLE 40: Acide 2-({[6-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-5-([1,1'biphényl]-4-yloxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophèn-2-yl]méthyl}amino)benzoïque

[0091] On procède comme dans l'exemple 2 en utilisant comme produit de départ le composé obtenu dans l'exemple 7.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE 41 : Inhibition de l'activité du PAI-1

[0092] L'inhibition de l'activité du PAI-1 a été réalisée in-vitro dans des puits de microplaques dans lesquels la formation puis la lyse d'un caillot de fibrine est suivie en continu en turbidimétrie grâce à un spectrophotomètre. Pour ce faire, en utilisant comme diluant un tampon phosphate 50 mM pH 7,4 contenant 0,05% de sérum albumine bovine, 50 µl de l'inhibiteur est mis en présence avec 50 µl d'une solution de PAI-1 actif recombinant humain à 2 nM pendant 5 minutes à température ambiante. 50 µl d'une solution d'activateur tissulaire du plasminogène à 0,42 nM, 50 µl d'une solution de plasminogène humain à 800 nM et 50 µl d'une solution de fibrinogène à 2 g/l sont ensuite additionnés et la fibrinoformation est déclenchée par l'ajout de 50 µl de thrombine humaine purifiée à 14 nM. En l'absence de produit, l'inhibition de la lyse deux heures après le début de la fibrinoformation, est mesurée par l'absorbance du caillot et représente 100 % de l'activité PAI-1. En l'absence de produit et de PAI-1, la lyse est mesurée par l'absorbance du caillot lysé et représente 0 % de l'activité PAI-1. La concentration du produit inhibant 50 % de l'activité du PAI-1 est recherchée en mesurant l'absorbance du caillot deux heures après la fibrinoformation en présence de PAI-1 et de concentration croissante du produit. A titre d'exemple, les composés des exemples 2, 10 et 26 montrent respectivement un IC₅₀ de 0,13 µM, 0,53 µM et 0,06 µM. Ce résultat démontre l'activité fibrinolytique très supérieure des composés de l'invention, le produit de référence, le XR 5082, présentant un IC₅₀ de 190 µM.

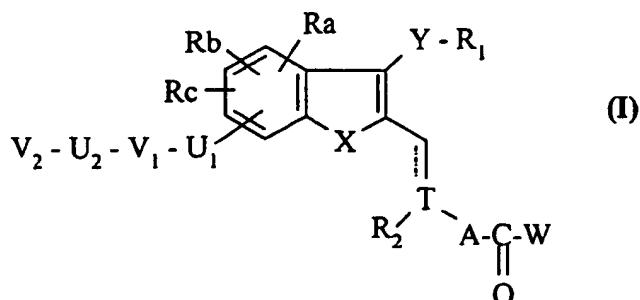
EXEMPLE 42: Composition pharmaceutique

[0093]

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :	
Composé de l'exemple 2	10 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
Polyvinylpyrrolidone	2 g
Amidon de blé	10 g
Lactose	100 g
Stéarate de magnésium	3 g

Revendications

1. Composés de formule (I):



dans laquelle :

	X	représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR ₃ dans lequel R ₃ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié, acyle (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié, ou hétéroarylalkyle (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié,
5	Y	représente un atome d'oxygène, de soufre, un groupement NR ₃ , le groupement R ₃ ayant la même définition que précédemment, ou peut représenter une liaison simple quand X représente un groupement NR' ₃ dans lequel R' ₃ représente un groupement hétéroarylalkyle (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié,
10	T	représente un atome d'azote quand la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—), un atome de carbone ou un groupement CH selon que la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—) ou double (— - - -),
15	A	représente une liaison simple ou un groupement choisi parmi alkylène (C ₁ -C ₆) (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, ou hétéroaryle), arylène, cycloalkylène, hétérocycloalkylène, hétéroarylène, et un groupement -SO ₂ -R ₄ - (la partie SO ₂ étant reliée à T) dans lequel R ₄ représente un groupement choisi parmi alkylène (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié, arylène, arylalkylène (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié, cycloalkylène, hétérocycloalkylène, et hétéroarylène,
20	W	représente un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, hétérocycloalkyloxy, hétéroaryloxy, amino (lui-même pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle), et hydroxyamino,
25	U ₁	représente un atome d'oxygène, de soufre ou une chaîne alkylène (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié, dont un ou plusieurs des atomes de carbone peuvent éventuellement être remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre, ladite chaîne alkylène étant éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements hydroxy, alkyle (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié, et alkoxy (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié,
30	V ₁	représente un groupement arylène, hétéroarylène ou hétérocycloalkylène,
35	U ₂	représente une liaison simple, un atome d'oxygène, d'azote, de soufre, ou une chaîne alkylène (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifiée dont un ou plusieurs atomes de carbone peuvent éventuellement être remplacé par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'oxygène, de soufre, d'azote, (l'atome d'azote étant substitué par un groupement choisi parmi hydrogène et alkyle (C ₁ -C ₆) linéaire ou ramifié), et un groupement SO ₂ ,
40	V ₂	représente un groupement aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle,
45	Ra, Rb, Rc,	identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un groupement choisi parmi :
50		<ul style="list-style-type: none"> - atome d'hydrogène, d'halogène, - groupement hydroxy, cyano, nitro, - alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, - amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), - aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryloxy, hétéroarylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, - et un groupement de formule -U₁-V₁-U₂-V₂ dans laquelle U₁, U₂, V₁ et V₂ sont tels que définis précédemment,
55		

- ou pris par deux forment ensemble un groupement méthylènedioxy, ou éthylènedioxy (chacun de ces groupements étant éventuellement substitués par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyl (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

5 R_1 représente :

- un groupement aryle substitué par un à cinq substituants, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, carboxy, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement hydroxy), trihalogénoalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un desdits groupements alkyles étant éventuellement substitué par un groupement choisi parmi amino, alkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), aminoalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (la partie amino étant éventuellement substituée par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), alkoxycarbonylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyl(C_1-C_6)carbonylamino linéaire ou ramifié, arylakyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylamino, arylalkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylsulfanyle, arylalkyl(Ci-C6)sulfanyle linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryloxy, hétéroarylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylarnino, hétéroarylalkyl(Ci-C6)amino linéaire ou ramifié, hétéroarylsulfanyle, hétéroarylalkyl(C₁-C₆)sulfanyle linéaire ou ramifié,
- un groupement 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one, 3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone, 1-hydroxy-2(1*H*)-pyridinone,
- ou un groupement hétéroaryle éventuellement substitué,

20 R_2 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, et hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

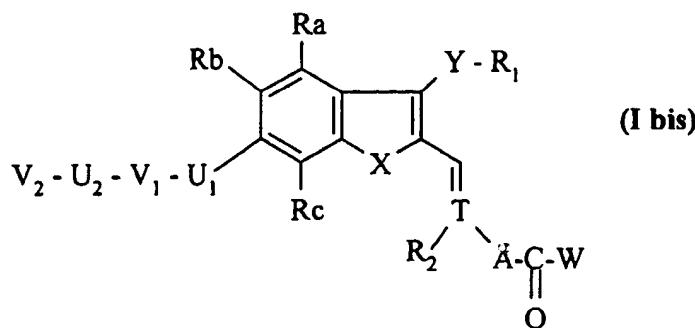
25 étant entendu que par :

- groupement aryle, on comprend un groupement phényle, biphenyl, naphtyl, tétrahydronaphthyl, ou dihydronaphthyl, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué de façon identique ou différente, par un ou plusieurs groupements choisis parmi atome d'halogène, groupement hydroxy, cyano, nitro, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, amino, mono ou dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),
- groupement cycloalkyle, on comprend un groupement mono ou bicyclique, comportant de 3 à 8 atomes de carbone,
- hétérocycloalkyle, on comprend un groupement mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, à caractère non aromatique, de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote et soufre, étant entendu que l'hétérocycloalkyle peut être éventuellement substitué, de façon identique ou différente, par un ou plusieurs groupements choisis parmi atome d'halogène, groupement hydroxy, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, nitro, et oxo,
- hétéroaryle, on comprend un hétérocycloalkyle tel que défini précédemment, mono ou bicyclique, dont au moins un des cycles possède un caractère aromatique, le ou lesdits hétéroatomes pouvant se situer, dans le cas d'un système bicyclique, sur le cycle à caractère aromatique ou sur le cycle partiellement insaturé, étant entendu que l'hétéroaryle peut éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou

différents, tels que définis dans la définition des substituants de l'hétérocycloalkyle,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5 2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un atome de soufre ou un groupement NR₃ avec R₃ tel que défini dans la formule (I), leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que Y représente un atome d'oxygène, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 15 4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que R₁ représente un groupement choisi parmi phényle éventuellement substitué par un groupement tel que défini dans la formule (I), quinolyle éventuellement substitué, et pyridinyle éventuellement substitué, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que R₂ représente un groupement choisi parmi aryle et hétéroaryl, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 25 6. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 et 5 caractérisés en ce que R₂ représente un groupement pyridinyle, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 30 7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que U₁ représente une chaîne alkylène (C₁-C₄) linéaire dont l'un des atomes de carbone est remplacé par un atome d'oxygène, V₁ représente un groupement arylène, U₂ représente une liaison simple et V₂ représente un groupement aryle éventuellement substitué par un des groupements tels que définis dans la formule (I), leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 35 8. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 et 7 caractérisés en ce que -U₁-V₁-U₂-V₂ représente un groupement [1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 40 9. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que au moins un des groupements Ra, Rb ou Rc représente un groupement de formule -U₁-V₁-U₂-V₂ telle que définie dans la formule (I), leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 45 10. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que X représente un atome de soufre et Y représente un atome d'oxygène, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 50 11. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un atome de soufre, Y représente un atome d'oxygène, R₁ représente un groupement phényle éventuellement substitué ou un groupement pyridinyle éventuellement substitué, et A représente une liaison simple quand T représente un atome de carbone ou un groupement CH, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 55 12. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un atome de soufre, Y représente un atome d'oxygène, R₁ représente un groupement phényle éventuellement substitué par un groupement tel que défini dans la formule (I), et A représente un groupement alkylène (éventuellement substitué par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié) ou un groupement arylène quand T représente un atome d'azote, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 55 13. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (Ibis) :



dans laquelle :

- 15 X représente un atome de soufre,
 Y représente un atome d'oxygène,
 R₁ représente un groupement phényle éventuellement substitué ou un groupement hétéroaryle choisi
 20 parmi pyridinyle éventuellement substitué et quinolinyle éventuellement substitué,
 A représente une liaison simple,
 T représente un atome de carbone,
 Ra et Rc représentent chacun un atome d'hydrogène,
 U₁ représente une chaîne alkylénoxy (C₁-C₄) linéaire,
 V₁ représente un groupement arylène,
 25 U₂ représente une liaison simple,
 V₂ représente un groupement aryle,
 Rb représente un groupement U₁-V₁-U₂-V₂ tel que défini précédemment,
 R₂ représente un groupement hétéroaryle,
 W représente un groupement tel que défini dans la formule (I), leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 30

14. Composés de formule (I) selon la revendication 13 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (Ibis) dans laquelle Rb et -U₁-V₁-U₂-V₂ représentent chacun un groupement [1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

35 15. Composés de formule (I) selon la revendication 13 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (Ibis) dans laquelle R₂ représente un groupement pyridinyle, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

40 16. Composés de formule (I) selon la revendication 13 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (Ibis) dans laquelle R₁ représente :

- un groupement phényle éventuellement substitué par un à trois groupements choisis parmi atome d'halogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino, et aminoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, la partie amino pouvant être substituée par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyles (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ou un groupement hétéroaryle choisi parmi pyridinyle et quinolinyle éventuellement substituée par un atome d'halogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

50 leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

17. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

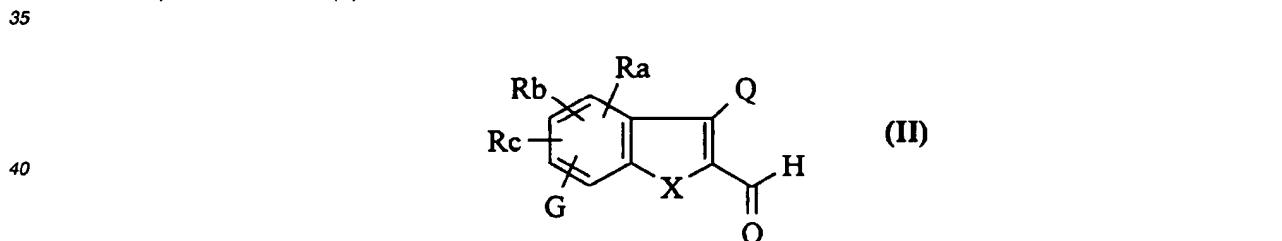
55 18. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

- le (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-

- 2-propèneate d'éthyle,
- l'acide (*E*)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(3-pyridinyloxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
 - l'acide 3-(*E*)-{5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-[6-(méthyl)pyridinyl-3-oxy]-benzo[*b*] thiophène-2-yl}-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
 - l'acide 3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(6-quinolinylloxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
 - l'acide (*E*)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-2-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
 - l'acide (*E*)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-3-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
 - l'acide (*E*)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chloro-3-fluorophénoxy)-benzo[*b*] thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
 - l'acide (*E*)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chloro-3,5-diméthylphénoxy)-benzo [*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
 - l'acide (*E*)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chloro-3-méthylphénoxy)-benzo[*b*] thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
 - l'acide (*E*)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-[4-(4-pyridinyloxy)phénoxy]-benzo[*b*] thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
 - l'acide (*E*)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-[4-(1*H*-imidazol-1-yl)phénoxy]-benzo [*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
 - l'acide (*E*)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-phénoxy-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
 - l'acide (*E*)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(3-fluorophénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
 - l'acide (*E*)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-[(6-chloro-3-pyridinyl)oxy]-benzo[*b*] thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,

30 leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

19. Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II):



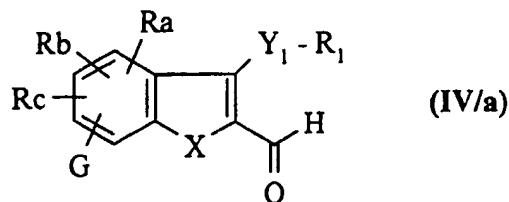
♦ avec un composé de formule (III),



dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule (I) et Y₁ représente un atome d'oxygène,

de soufre, ou un groupement NR_3 avec R_3 ayant la même signification que dans la formule (I), pour conduire aux composés de formule (IV/a) :

5



10

dans laquelle Ra , Rb , Rc , G , R_1 , X et Y_1 sont tels que définis précédemment,
ou avec un composé de formule (V):

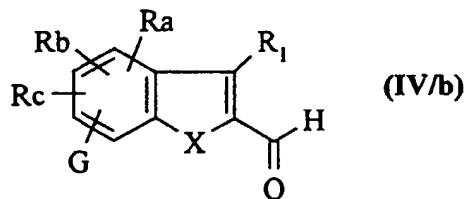
15



20

dans laquelle R_1 a la même signification que dans la formule (I), pour conduire aux composés de formule (IV/b) :

25



30

dans laquelle Ra , Rb , Rc , G et R_1 sont tels que définis précédemment et X_1 représente un groupement NR_3 dans lequel R_3 représente un groupement hétéroarylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié,

35

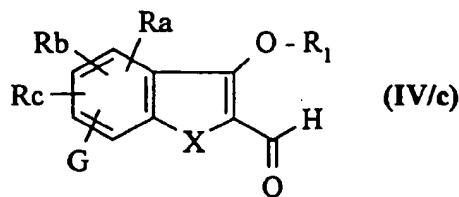
- soit quand Q représente un groupement hydroxy, avec un composé de formule (VI),



40

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_1 est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (IV/c) :

45

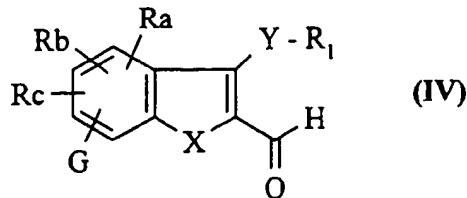


50

dans laquelle Ra , Rb , Rc , G , X et R_1 sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formule (IV/a), (IV/b) et (IV/c) forment les composés de formule (IV) :

55



10

dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I), composés de formule (IV) :

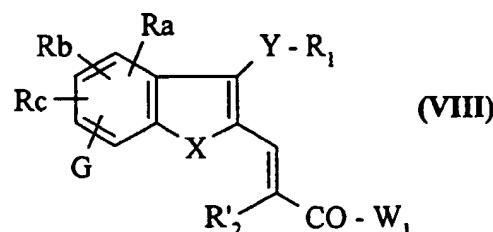
◆ que l'on condense, en présence d'anhydride acétique, avec un composé de formule (VII),

15



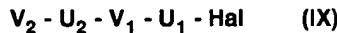
20 dans laquelle R'₂ a la même signification que R₂ dans la formule (I), excepté que R'₂ ne peut pas représenter un atome d'hydrogène, et W₁ représente un groupement choisi parmi alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, hétérocycloalkoxy, hétéroaryloxy et un groupement amino (lui-même étant éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et cycloalkyle), pour conduire aux composés de formule (VIII):

25



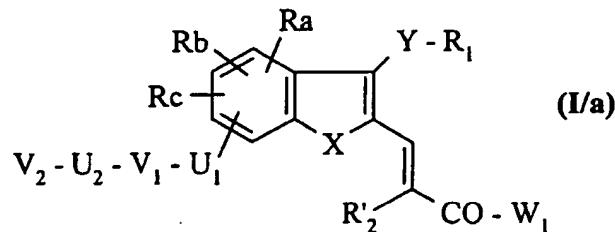
40 dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₁, R'₂, X, Y et W₁ ont la même définition que précédemment, composés de formule (VIII) dont on déprotège la fonction hydroxy selon des conditions classique de la synthèse organique, puis que l'on fait réagir en milieu basique avec un composé de formule (IX) :

40



45 dans laquelle U₁, V₁, U₂ et V₂ sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I):

50



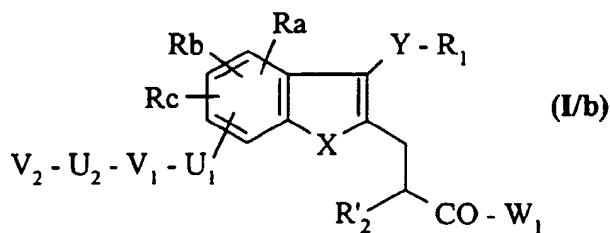
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, X, Y et W₁ ont la même définition que précédemment,

composés de formule (I/a) que l'on soumet, si on le désire :

* soit à des conditions d'hydrogénéation catalytique, en présence de Palladium, pour conduire aux composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I):

5

10



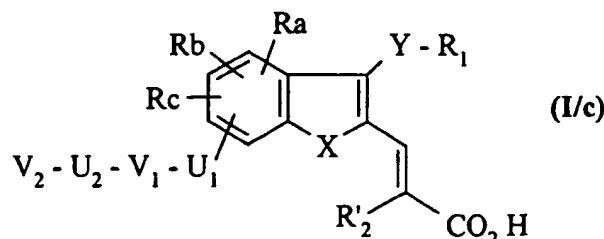
15

dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment,

* soit à des conditions d'hydrolyse, en milieu basique, pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I):

20

25

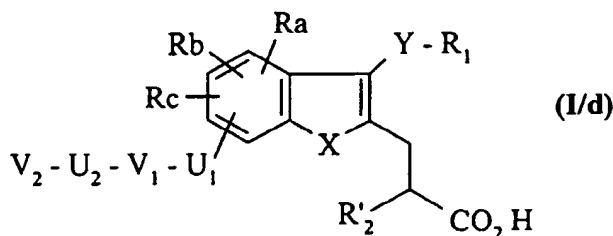


30

dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, X et Y ont la même définition que précédemment, composés de formule (I/c), dont on réduit, si on le souhaite, la double liaison par hydrogénéation catalytique, pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I):

35

40

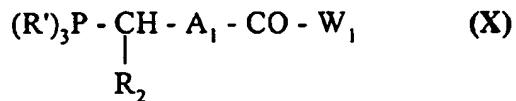


45

dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, X et Y sont tels que définis précédemment,

♦ ou que l'on soumet, à l'action d'un ylure de phosphore de formule (X),

50

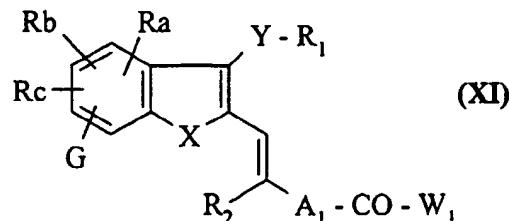


55

dans laquelle R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou groupement phényle, R₂ a la même définition que dans la formule (I), W₁ a la même définition que précédemment et A₁ représente une liaison simple, un groupement alkylène (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis

parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, et hétéroaryle), un groupement arylène, cycloalkylène, hétérocycloalkylène, ou hétéroarylène, pour conduire aux composés de formule (XI) :

5



10

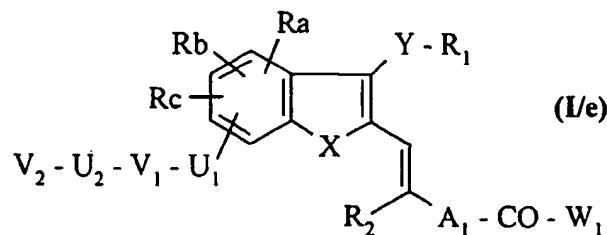
dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ ont la même définition que précédemment, composés de formule (XI) dont on déprotège la fonction hydroxy selon des conditions classiques de la synthèse organique, puis que l'on fait réagir en milieu basique avec un composé de formule (IX) :

15

20

dans laquelle U₁, V₁, U₂ et V₂ sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire aux composés de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :

25



30

35

40

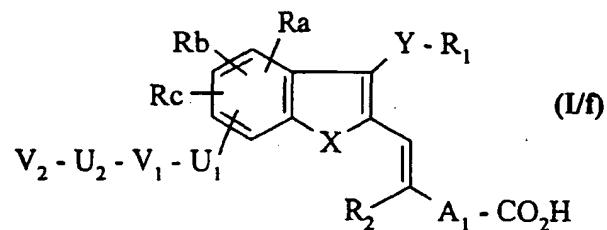
45

50

55

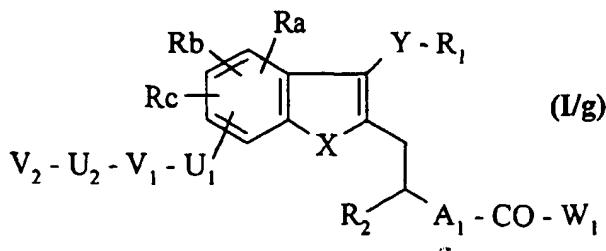
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, A₁, X, Y et W₁ ont la même définition que précédemment, composés de formule (I/e) que l'on soumet, si on le désire :

* soit à des conditions d'hydrolyse, en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :

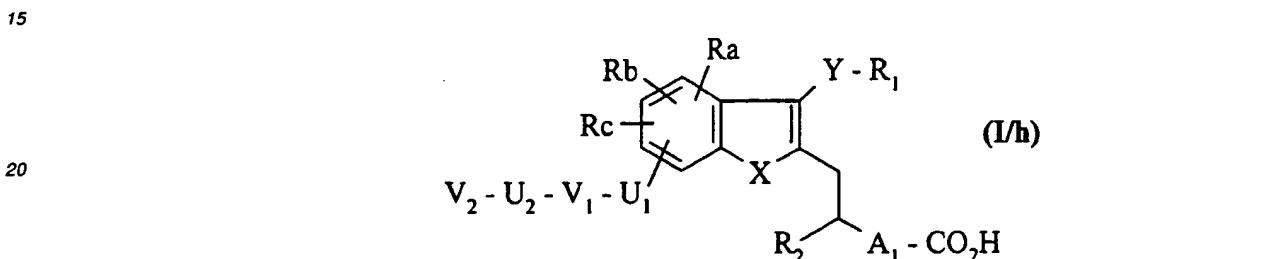


dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment,

* soit à des conditions d'hydrogénéation catalytique, pour conduire aux composés de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/g) que l'on peut traiter dans des conditions d'hydrolyse basique, pour conduire aux composés de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I):

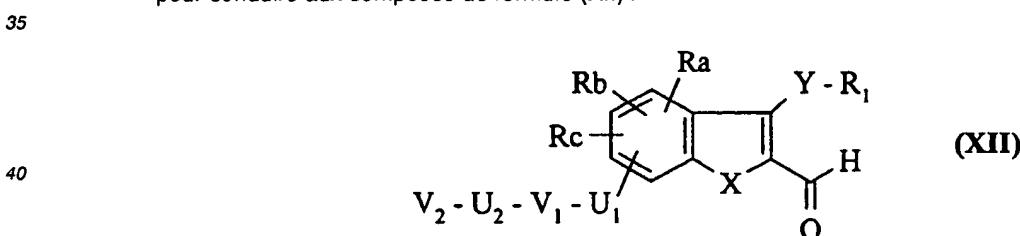


25 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment,

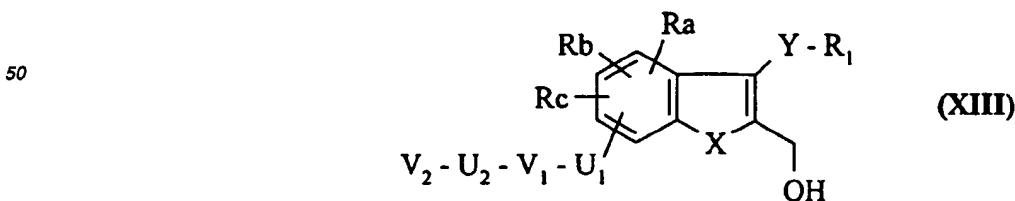
♦ ou dont on déprotège la fonction hydroxy selon des conditions classiques de la synthèse organique, puis que l'on fait réagir en milieu basique avec un composé de formule (IX) :



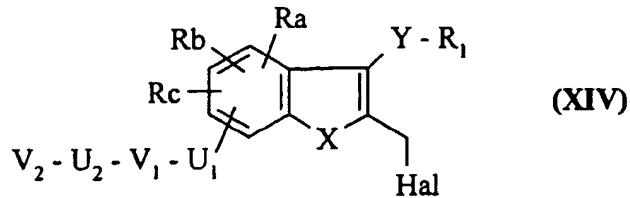
35 dans laquelle U₁, V₁, U₂ et V₂ sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire aux composés de formule (XII) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, X et Y ont la même définition que précédemment, composés de formule (XII), dont on réduit la fonction aldéhyde en alcool primaire, pour conduire aux composés de formule (XIII) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I), composés de formule (XIII) dont on substitue l'hydroxy terminal par un halogène, selon des conditions classiques, pour conduire aux composés de formule (XIV):



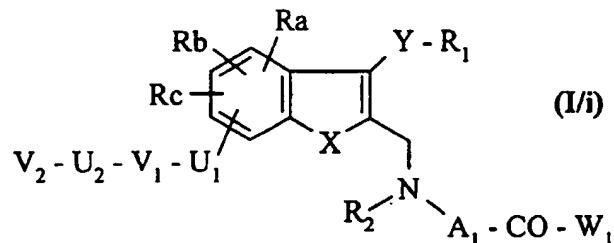
10 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, X et Y sont tels que définis précédemment, et Hal représente un atome de chlore ou de brome,
composés de formule (XIV):

* dont on substitue l'atome d'halogène, en condition basique, par un dérivé aminé de formule (XV):

15

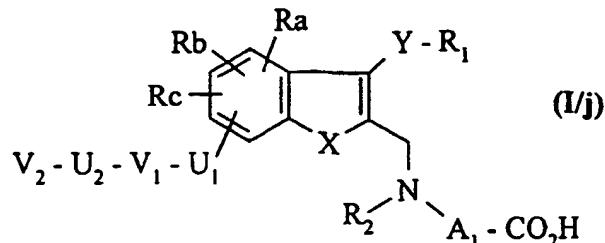


20 dans laquelle R₂ a la même définition que dans la formule (I) et, A₁, W₁ ont la même signification que précédemment,
pour conduire aux composés de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I):



30

35 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/i), dont on hydrolyse en condition basique le groupement carbonyle terminal, pour conduire aux composés de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I):

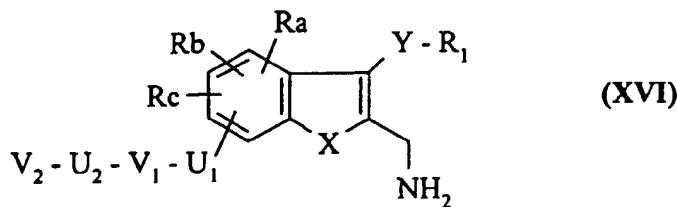


45

dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment,

50 * ou que l'on traite par de l'azidure de sodium dans un premier temps, et dont on réduit l'azide obtenue en amine primaire dans des conditions d'hydrogénéation catalytique, pour conduire aux composés de formule (XVI) :

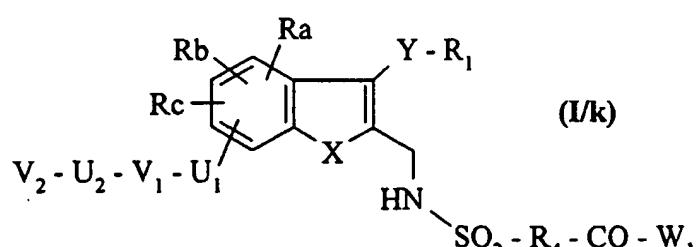
55



10 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I), composés de formule (XVI) que l'on condense, en condition basique, sur un dérivé chlorosulphonyle de formule (XVII) :

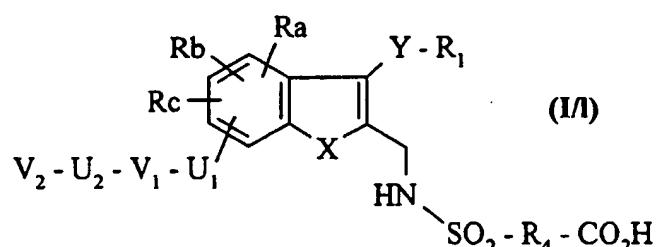


20 dans laquelle R₄ a la même définition que dans la formule (I), et W₁ est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I),



30 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₄, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/k) :

- 35
- que l'on soumet, si on le souhaite, à des conditions d'hydrolyse en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/l), cas particulier des composés de formule (I):

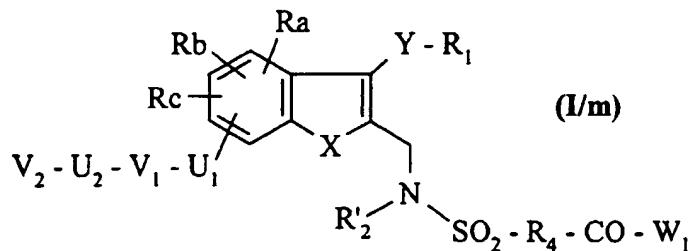


45 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₄, X et Y sont tels que définis précédemment, ou que l'on se condense, en milieu basique, avec un composé de formule (XVIII) :



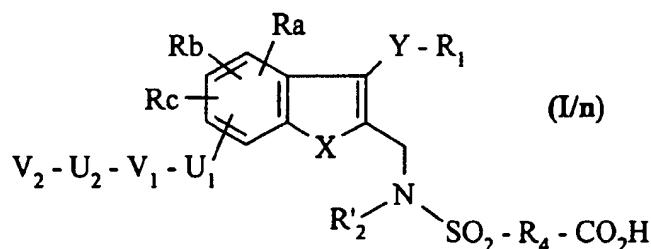
55 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène tel que l'iode, et R'₂ a la même définition que précédemment,

pour conduire aux composés de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I):



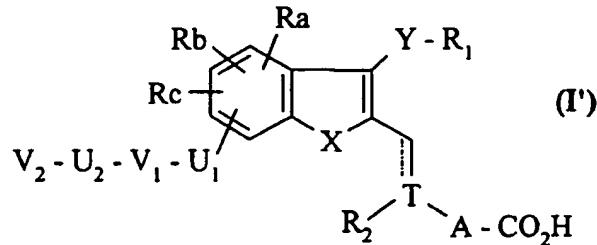
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, R₄, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/m) que l'on traite par des conditions d'hydrolyse en milieu basique, pour conduire aux composés de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I):

15



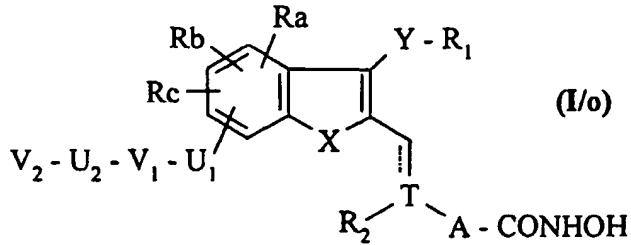
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, R₄, X et Y sont tels que définis précédemment, l'ensemble des composés de formule (I/c), (I/d), (I/f), (I/h), (I/j), (I/l) et (I/n) formant les composés de formule (I')

30



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis dans la formule (I), composés de formule (I') que l'on met en réaction avec une hydroxylamine-O-substituée, pour conduire, après déprotection de la fonction hydroxylamine, aux composés de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I):

45



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis précédemment, les composés (I/a) à (I/o) formant l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un

acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5 **20.** Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.
- 10 **21.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 20 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, utiles en tant qu'inhibiteur du PAI-1.
- 15 **22.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 20 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, utiles dans le traitement de la thrombose, des pathologies dont l'origine est la thrombose et des pathologies entraînant une augmentation des risques thrombotiques.

15

20

25

30

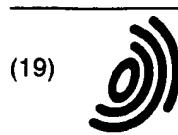
35

40

45

50

55



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 092 716 A3

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(88) Date de publication A3:
08.08.2001 Bulletin 2001/32(51) Int Cl.7: C07D 409/06, A61K 31/47,
A61K 31/44, C07D 333/64,
C07D 409/14, C07D 401/06,
A61P 7/04, A61P 7/02(43) Date de publication A2:
18.04.2001 Bulletin 2001/16

(21) Numéro de dépôt: 00402831.2

(22) Date de dépôt: 13.10.2000

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE

Etats d'extension désignés:

AL LT LV MK RO SI

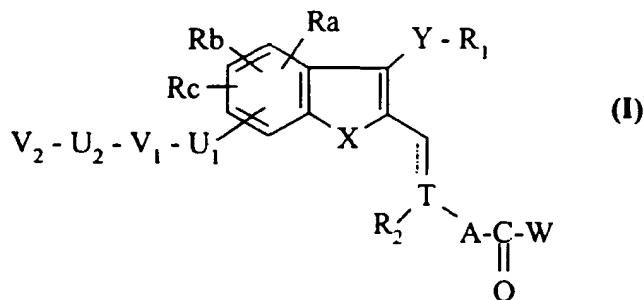
(30) Priorité: 15.10.1999 FR 9912899

(71) Demandeur: ADIR ET COMPAGNIE
92415 Courbevoie Cédex (FR)(72) Inventeurs:

- de Nanteuil, Guillaume
92150 Suresnes (FR)
- Lila, Christine
91190 Gif Sur Yvette (FR)
- Verbeuren, Tony
78540 Vernouillet (FR)
- Rupin, Alain
37510 Savonnieres (FR)

(54) Dérivés benzothiophéniques, benzofuraniques et indoliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent

(57) Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- | | |
|-------|---|
| X | représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR_3 dans lequel R_3 est tel que défini dans la description, |
| Y | représente un atome d'oxygène, de soufre, un groupement NR_3 , ou peut représenter une liaison simple dans certains cas, |
| T | représente un atome d'azote, un atome de carbone ou un groupement CH , |
| A | représente une liaison simple, un groupement alkylène, arylène, cycloalkylène, hétérocycloalkylène, hétéroarylène, ou un groupement $-SO_2-R_4$ dans lequel R_4 est tel que défini dans la description, |
| W | représente un groupement hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, cycloalkyloxy, hétérocycloalkyloxy, hétéroaryloxy, ou un groupement hydroxyamino, |
| U_1 | représente un hétéroatome ou une chaîne alkylène, dont un ou plusieurs des atomes de carbone peuvent éventuellement être remplacé par un ou plusieurs hétéroatomes, |
| V_1 | représente un groupement arylène, hétéroarylène ou hétérocycloalkylène, |
| U_2 | représente une liaison simple, un hétéroatome, ou une chaîne alkylène, dont un ou |

plusieurs atomes de carbone peuvent éventuellement être remplacé par un ou plusieurs hétéroatomes,

V_2 représente un groupement aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement tel que défini dans la description,

R_1 représente un groupement aryle substitué par un à cinq substituants, un groupement 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one, 3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone, 1-hydroxy-2(1*H*)-pyridinone, ou un groupement hétéroaryle,

R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle, hétéroaryle, ou hétéroarylalkyleé,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 00 40 2831

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
A	WO 93 25546 A (MERCK FROSST CANADA INC., CAN.) 23 décembre 1993 (1993-12-23) * page 2, ligne 20 – page 3, ligne 28 * * revendications 1,4,6-18 * ---	1,20	C07D409/06 A61K31/47 A61K31/44 C07D333/64 C07D409/14 C07D401/06 A61P7/04 A61P7/02
A	WO 94 12179 A (ABBOTT LABORATORIES, USA) 9 juin 1994 (1994-06-09) * page 15 – page 16 * * page 16 – page 20; exemple 1 * * revendications 7,8 *	1,20	
A	WO 92 03132 A (ABBOTT LABORATORIES, USA) 5 mars 1992 (1992-03-05) * page 25; exemple 1 * * revendications 1,8,9 *	1,20	
D,A	WO 94 08962 A (MERCK & CO INC ;HARTMAN GEORGE D (US); EGBERTSON MELISSA S (US); H) 28 avril 1994 (1994-04-28) * abrégé; revendications * * page 23; figure 1 * * page 27; figure 2 * * page 31; figure 3 * * page 34; figure 4 * * page 1, ligne 11 – ligne 33 * * page 20 – page 22 *	1,20	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7) C07D A61K A61P
<p>Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications</p>			
Lieu de la recherche LA HAYE	Date d'achèvement de la recherche 15 juin 2001	Examinateur Paisdor, B	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : amène-plan technologique D : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 00 40 2831

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessous.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

15-06-2001

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9325546 A	23-12-1993	US	5334719 A	02-08-1994
		AU	4304693 A	04-01-1994
		CA	2136240 A	23-12-1993
WO 9412179 A	09-06-1994	US	5288743 A	22-02-1994
		MX	9307185 A	31-08-1994
WO 9203132 A	05-03-1992	US	5095031 A	10-03-1992
		AT	131051 T	15-12-1995
		CA	2090006 A	21-02-1992
		DE	69115280 D	18-01-1996
		DE	69115280 T	13-06-1996
		DK	544819 T	09-04-1996
		EP	0544819 A	09-06-1993
		ES	2083595 T	16-04-1996
		GR	3019198 T	30-06-1996
		IE	912855 A	26-02-1992
		JP	6500557 T	20-01-1994
		PT	98710 A, B	31-07-1992
		US	5459150 A	17-10-1995
WO 9408962 A	28-04-1994	AT	188379 T	15-01-2000
		AU	5357494 A	09-05-1994
		CA	2144763 A	28-04-1994
		DE	69327536 D	10-02-2000
		DE	69327536 T	06-07-2000
		EP	0664792 A	02-08-1995
		JP	8502484 T	19-03-1996
		US	5559127 A	24-09-1996
		US	5721253 A	24-02-1998